

Universidad Complutense de Madrid.
Facultad de Medicina.



X-53-397520-3

VASORREACTIVIDAD Y RESISTENCIA VASCULAR PERIFERICA
EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE
LA DEMENCIA VASCULAR Y LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

Tesis Doctoral

Alberto Marcos Dolado.
Madrid 1999.



BIBLIOTECA

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El trabajo de investigación "Vasorreactividad y resistencia vascular periférica en el diagnóstico diferencial de la Demencia Vascular y la Demencia tipo Alzheimer" realizado por D. Alberto Marcos Dolado bajo mi dirección, reúne los requisitos de originalidad y rigor metodológico y puede considerarse opto para su presentación al Grado de Doctor.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



25-10-1999

Eduardo Valera de Seijas

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

DNI 476145

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

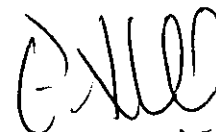
DR. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO , DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMO: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. ALBERTO MARCOS DOLADO titulado "VISORREACTIVIDAD Y RESISTENCIA VASCULAR PERIFÉRICA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA VASCULAR Y LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER" dirigido por el Prof. Dr. EDUARDO VARELA DE SEIJAS SLOCKER, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

El Director del Departamento

- 4 NOV. 1999



Fdo.: Eduardo Díaz Rubio
(Fecha y firma)

A Carmen, Laura y Javier.
A mis padres y hermana.

i. AGRADECIMIENTOS:

Al Prof. Eduardo Varela de Seijas, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos, por haber dirigido esta Tesis Doctoral, y haberme inculcado, tanto durante mi formación como en el posterior periodo de trabajo en común, una especial y perdurable forma de ver al enfermo desde el punto de vista neurológico y humano.

A la Dra. Cristina Fernández, de la Unidad de Investigación Clínica del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su enorme paciencia, saber y generosidad en la elaboración del proyecto y en la realización del estudio estadístico.

A la Dra. M. S. Barquero, por despertarme el interés por la neuropsicología e iniciarme en el mundo de las demencias.

A Concepción Ramírez, por enseñarme que incluso en contra de todo se puede trabajar con dedicación y pasión por el enfermo.

Al Dr. Angel Chamorro, por iniciarme en el manejo del Doppler transcraneal.

A mis compañeros de la Unidad de Patología Cerebrovascular y al resto de mis compañeros del Servicio de Neurología, por sus ideas y colaboración.

Finalmente, a los pacientes con demencia y a sus familiares, sin cuya entrega este estudio no se hubiese realizado.

Este estudio ha sido financiado en parte por una Beca de Ampliación de Estudios, con número de expediente 94/5420, del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social.

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

Unidades de Memoria y Patología Cerebrovascular. Servicio de Neurología.

Hospital Clínico Universitario San Carlos. c/Martín Lagos s/n. 28040 Madrid. España.

Fax/tlf: (34) 91-330-35-12

“...cuando el ojo se mueve en diferentes direcciones, el lugar obvio de los objetos parece ser diferente.”

James Bradley¹.

i. INDICE

i. Agradecimientos.

ii. Índice.

1. JUSTIFICACION DEL TRABAJO.	1
2. FUNDAMENTOS.	4
2.1. Vascularización cerebral.	5
2.1.1. Recuerdo anatómico y funcional.	5
2.1.2. Microcirculación cerebral.	7
2.1.3. Regulación del flujo cerebral. Vasorreactividad cerebral.	9
2.2. El Doppler transcraneal.	10
2.2.1. Fundamentos teóricos.	13
2.2.2. El estudio del flujo sanguíneo cerebral por Doppler transcraneal.	15
2.2.3. Papel del Doppler transcraneal en el diagnóstico de las demencias.	16
2.3. Las demencias.	20
2.3.1. Concepto de demencia.	20
2.3.2. Epidemiología.	21
2.3.2.1. Prevalencia.	21
2.3.2.2. Incidencia.	22
2.3.3. La Demencia vascular.	23
2.3.3.1. Tipos de demencia vascular.	24
2.3.3.2. Fisiopatología.	26
2.3.3.3. Clínica.	29
2.3.3.4. Valoración del paciente.	31

2.3.3.5. Neuroimagen y neuroimagen funcional.	33
2.3.3.6. Diagnóstico anatomopatológico.	34
2.3.4. La Demencia tipo Alzheimer.	36
2.3.5. La Demencia Mixta.	39
2.4. El diagnóstico de demencia.	42
2.4.1. Criterios clínicos.	43
2.4.2. Correlación diagnóstica clínico-histopatológica.	47
2.4.3. Diagnóstico psicométrico.	50
3. OBJETIVOS.	53
4. MATERIAL Y METODOS.	55
4.1. Ambito del estudio y muestreo.	56
4.2. Grupos de estudio	57
4.3. Protocolo de estudio.	58
4.3.1. Protocolo de diagnóstico de demencia.	58
4.3.2. Criterios de exclusión.	60
4.3.3. Realización del Doppler transcraneal y test de vasorreactividad	61
4.4. Variables a estudio.	65
4.4.1. Definición de las variables.	65
4.4.2. Unidades de medida de las variables.	68
4.4.3. Método para medir las variables.	68
4.5. Diseño del estudio.	68
4.6. Análisis estadístico.	72
4.7. Consideraciones éticas y legales.	74

5. RESULTADOS.	75
5.1. Aspectos generales.	76
5.2. Estudio de Sensibilidad y Especificidad.	128
5.3. Regresión Lineal.	136
6. DISCUSION.	140
6.1. Aspectos generales.	141
6.2. Resumen e interpretación de los resultados.	142
7. CONCLUSIONES.	151
8. BIBLIOGRAFIA.	154

1. JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Las demencias de origen vascular son una de las más frecuentes causas de demencia en nuestro medio², y requieren un enfoque terapéutico diferente del actualmente disponible para las demencias degenerativas. Sin embargo la diferenciación de la Demencia Degenerativa tipo Alzheimer (DTA) y la Demencia Vascular (DV) usando criterios clínicos, neuropsicológicos e incluso técnicas de imagen, es en ocasiones una tarea difícil y a menudo costosa³. Por ello la DV es frecuentemente sobre o infradiagnosticada⁴⁻⁶, hecho que tiene graves consecuencias pronósticas y terapéuticas.

La DV es una entidad heterogénea consecuencia de lesiones vasculares que llevan a una pérdida de tejido cerebral. Estas lesiones pueden manifestarse clínicamente o ser silentes. Las más frecuentemente involucradas son los infartos cerebrales. Suelen deberse a engrosamiento subintimal de la pared de los pequeños vasos o a lesiones arterioscleróticas de arterias perforantes, aunque también pueden producirse por infartos corticales de origen embólico o hemodinámico⁷⁻⁹. También pueden considerarse entre los mecanismos patogénicos diversas alteraciones del flujo cerebral y de la respuesta vasomotora ante cambios en la demanda metabólica¹⁰.

En los últimos años se han usado diversas técnicas instrumentales para determinar si estas alteraciones vasculares están presentes en un paciente demente. Algunas de ellas, como la inhalación de Xe 133, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía por Emisión de Fotón Unico (SPECT) permiten determinar ciertas alteraciones de la circulación cerebral¹¹⁻¹⁴, pero no pueden ser realizadas a la cabecera del enfermo, son costosas y no se puede disponer de ellas como exploraciones de rutina. Además, no existe una buena correlación los cambios neuropatológicos encontrados en los cerebros de pacientes dementes y las lesiones evidenciadas con las técnicas más habitualmente usadas para el diagnóstico, la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM)¹⁵⁻¹⁶.

La sonografía por Doppler Transcraneal (DTC) permite la determinación indirecta y no invasiva de las velocidades de flujo cerebral^{17,18}, y desde hace unos años se ha revelado como una técnica válida y eficaz para el diagnóstico del estado y de la patología vasculares cerebrales.

La idea de este estudio surgió de la práctica clínica diaria en las Unidades de Memoria y de Patología Cerebrovascular del Servicio de Neurología del Hospital Clínico de San Carlos, ante la frecuente necesidad de establecer el diagnóstico diferencial entre las demencias degenerativas y las demencias vasculares. El propósito del trabajo fue buscar un método fácilmente disponible, incluso a nivel ambulatorio, para demostrar las hipotéticas alteraciones vasculares subyacentes como causa de un proceso demenciante.

2. FUNDAMENTOS

2.1. VASCULARIZACION ARTERIAL CEREBRAL.

2.1.1. RECUERDO ANATOMICO Y FUNCIONAL.

Las grandes arterias que irrigan el encéfalo humano¹⁹⁻²⁴ proceden de tres ramas directas del cayado aórtico, que se van a distribuir por la cabeza y miembros superiores, y que por orden de aparición son: 1/ el tronco braquiocefálico, del que proceden la arteria carótida primitiva y subclavia derechas ; 2/ la carótida primitiva izquierda ; y 3/ la arteria subclavia izquierda. De ambas arterias subclavias salen tras un corto trayecto las arterias vertebrales de cada lado.

Las **arterias carótidas primitivas**^{24,25} no dan ramas colaterales y en su parte superior, o bulbo carotídeo, se bifurcan en arteria carótida interna y externa.

Las **arterias carótidas externas**^{24,25} presentan amplias ramificaciones que sirven como ramas colaterales al sistema carotídeo interno.

La **arteria carótida interna** se compone en su trayecto^{24,25} de varios segmentos extra e intracraneales. Emite las arterias oftálmica, comunicante posterior y coroidea anterior. En su parte cerebral o **C1**, se divide en sus dos ramas terminales, la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media, que van a vascularizar la mayor parte de los hemisferios cerebrales.

Las **arterias cerebrales anteriores** están unidas por la **arteria comunicante anterior**. Tras ella emite sus ramas distales. Irrigan el septum pellucidum, quiasma óptico, la cabeza de caudado, putamen, rama anterior de la cápsula interna, la parte interna basal del lóbulo frontal, el bulbo olfatorio, el cortex frontal y parietal de la cara medial hemisférica por encima del borde del manto y convexidad, y el cuerpo calloso.

La **arteria cerebral media**²⁰⁻²⁵ en su porción **M1** penetra en la cisura de Silvio hasta llegar a la ínsula, donde produce el segmento **M2**, que se dirige hacia la superficie externa

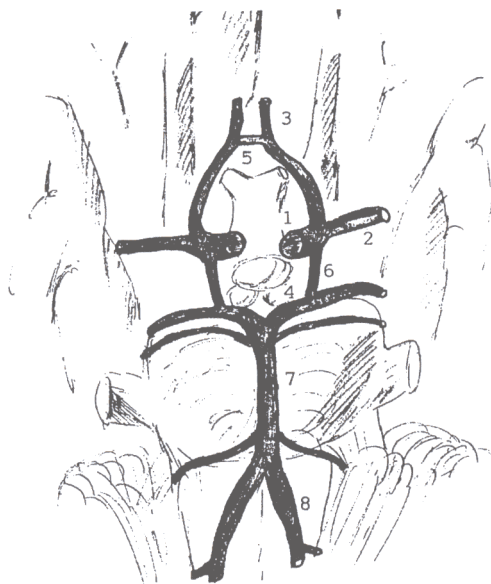
insular y la cara medial del lóbulo temporal (porciones **M3**, **M4** y **M5**). Sus ramas estriadas irrigan el globo pálido, parte del tálamo, y la rodilla y porción posterior de la cápsula interna. Las arterias insulares llegan a la corteza insular, claustro y cápsula externa. Los ramos corticales irrigan la cara lateral del lóbulo frontal, parietal y temporal.

Las arterias vertebrales se originan en la primera porción de la arteria subclavia²²⁻²⁵. Tras dar su rama principal, la **arteria cerebelosa posteroinferior (PICA)**, se unen para formar el **tronco basilar**. Este a su vez emite las **arterias cerebelosa anteroinferior (AICA)** y **superior**, y posteriormente se divide en las arterias cerebrales posteriores derecha e izquierda, que se anastomosan con las arterias carótidas internas de su mismo lado con el ramo **comunicante posterior**.

Las arterias vertebrales irrigan la médula cervical, la duramadre de fosa posterior, parte del cerebelo, bulbo raquídeo, y por medio del tronco basilar, el resto cerebeloso, protuberancia y pedúnculos cerebelosos. Las arterias cerebrales posteriores irrigan pedúnculos cerebrales, pulvinar, cuerpos geniculados, lámina cuadrigémina y esplenio del cuerpo calloso, la parte basal del lóbulo temporal, y el lóbulo occipital con la corteza visual.

En la base del encéfalo existe un circuito vascular, o **polígono de Willis**, formado de adelante a atrás por las arterias comunicante anterior, cerebrales anteriores, raíz de carótida interna y comunicantes posteriores y cerebrales posteriores²³⁻²⁵. Comunica las principales arterias que vascularizan el cerebro y ofrece pues vías colaterales de drenaje (Gráfico 1).

La sangre que proviene de las arterias cerebrales desemboca mediante un **sistema venoso** superficial y profundo^{19,24,26-28} en senos venosos duros, que confluyen en la vena yugular interna. Esta desemboca en la vena subclavia, y ésta a su vez en el tronco venoso braquiocefálico y cava superior.



1- Arteria carótida interna. 2- Arteria cerebral media. 3- Arteria cerebral anterior. 4- Arteria cerebral posterior.
5- Comunicante anterior. 6- Comunicante posterior. 7- Arteria basilar. 8- Arteria vertebral.

Gráfico 1 : Polígono de Willis.

2.1.2. MICROCIRCULACION CEREBRAL.

Las grandes y medianas arterias cerebrales mantienen el flujo y la presión a nivel capilar, mientras que la microcirculación capilar sustenta el intercambio tisular-sanguíneo²⁹⁻³⁰. La presión arterial disminuye en las arteriolas a 50 mm. de Hg, y en los capilares a 5 o 10 mm. de Hg. La presión y el flujo capilar se mantienen constantes cuando la presión arterial se sitúa entre 55 y 155 mm. de Hg, lo cual proporciona un amplio margen de seguridad²⁹.

El flujo sanguíneo cerebral es de aproximadamente 800 ml./minuto, es decir, 50 ml. de sangre por 100 gr. de tejido cada minuto, con un tiempo de paso de la sangre por el capilar de unos 2 segundos²⁹. Debido a que el cerebro humano se encuentra encerrado en un sistema rígido, el cráneo, la presión intracraneal y la circulación cerebral son interdependientes. La presión es mantenida por el sistema arterial y venoso anteriormente descritos. Funcionalmente, la irrigación del tejido cerebral depende de cuatro sistemas intrínsecos²⁹:

1/ El **Sistema cortical**, que irriga corteza y sustancia blanca subcortical adyacente. Está conformada por las ramas superficiales de las arterias cerebral anterior, media y posterior. Los vasos corticales son finos y abundantes en la sustancia gris, y de riqueza proporcional al número de neuronas funcionantes³⁰. Sin embargo en la sustancia blanca los vasos son más gruesos y largos, y finalizan en una red arteriolocapilar que converge hacia las paredes ventriculares.

2/ El **Sistema central**, irriga los núcleos grises centroencefálicos y centro semioval. Se originan en las arterias cerebral anterior, media y posterior, y en las comunicantes anterior y posterior. Son vasos que suben con disposición rectilínea o en ziz-zag, se ramifican dicotómicamente y originan redes distales en malla.

3/ El **Sistema basal** irriga hipotálamo, nervio, quiasma y cintillas ópticas, tallo hipofisario y tubérculos mamilares, partiendo de la porción final de la carótida interna y del polígono de Willis.

4/ El **Sistema coroideo o ventricular**, que irriga la rodilla de la cápsula interna, hipocampo, amígdala, cola del núcleo caudado, punta palidal, cara superior talámica y trigono, y la sustancia adyacente a los ventrículos, con vasos que salen de las arterias coroideas anteriores.

El sistema cortical vascular está muy anastomosado a nivel pial, pero las arterias de los distintos territorios deben considerarse ramas terminales dentro del parénquima cerebral, ya que estas anastomosis son únicamente a nivel arteriolocapilar, siendo insuficientes cualquier tipo de suplencia. Sólo en caso de obstrucción crónica y progresiva las pequeñas anastomosis pueden hacerse funcionales y suficientes para una precaria irrigación.

Entre los sistemas vasculares cortical y central existe una línea de separación neta, donde pueden producirse déficits vasculares debido a ser la zona de menor presión de perfusión. Este punto se sitúa entre el centro semioval y el núcleo lenticular.

2.1.3. REGULACION DEL FLUJO CEREBRAL. VASOREACTIVIDAD CEREBRAL.

La presión de perfusión cerebral es la diferencia entre la presión arterial media (PA) y la presión venosa intracraneal (PV). El flujo cerebral (FC) viene determinado por el cociente entre presión de perfusión y el producto de la resistencia vascular periférica (RVP) por la viscosidad sanguínea (η)³¹⁻³³.

$$FC = \frac{PA - PV}{RVP \times \eta}$$

La RVP depende del tono vascular y de la presión intracraneal. Dentro de un rango de valores de presión arterial y de presión intracraneal, el flujo cerebral se mantiene constante debido a mecanismos de autorregulación.

Los vasos cerebrales pueden variar su calibre y por tanto el flujo, dependiendo de las necesidades funcionales. Por ello, se considera que la actividad neuronal controla el flujo vascular, y a su vez, dicho flujo influye de manera determinante en la vida neuronal. Así, los factores reguladores del flujo cerebral juegan un papel primordial en la fisiopatología de la demencia vascular, al influir directamente en la especial distribución de las conexiones entre las diversas áreas cerebrales y en la producción de la isquemia cerebral³⁴⁻³⁶.

La autorregulación permite que ante bajadas de presión de perfusión se produzca una vasodilatación, reflejo que es contrario ante el estímulo opuesto, y en los cuales han sido implicados mecanismos fisiopatológicos diversos, que son de origen nervioso y miógeno³¹⁻³³:

1/ El **control nervioso** del tono en la circulación microvascular depende de una red de finas fibras adrenérgicas de la pared de los esfínteres precapilares y arteriolas^{29,30}. Su acción principal es la vasoconstricción. La vasodilatación parece secundaria a relajación pasiva

muscular.

2/ Diversos **factores locales**³⁷⁻³⁹ están implicados en el control del tono vascular, como el factor relajador del endotelio (vasodilatador), la guanilatociclasa, el GMPc y los radicales NO, el factor vasoconstrictor endotelial estimulado por la hipoxia o endotelina, otros vasodilatadores como las prostaglandinas, la sustancia P, la 5-hidroxitriptamina, la hipercapnia y el ATP, y otros vasoconstrictores como los radicales libres, los metabolitos del ácido araquidónico, la vasopresina y el angiotensina II.

La hipercapnia, la hipoxia y la isquemia neutralizan los mecanismos de autorregulación, y hacen que el flujo dependa directamente de la presión arterial^{31,34-36}. La hipoxia es un fuerte estímulo para la vasodilatación cerebral, por aumento de ciclo-oxigenasa y lipo-oxigenasa y liberación de factores relajador e hiperpolarizante del endotelio. Sin embargo, cuando se cronifica, disminuyen los factores vasodilatadores y aumentan los vasoconstrictores.

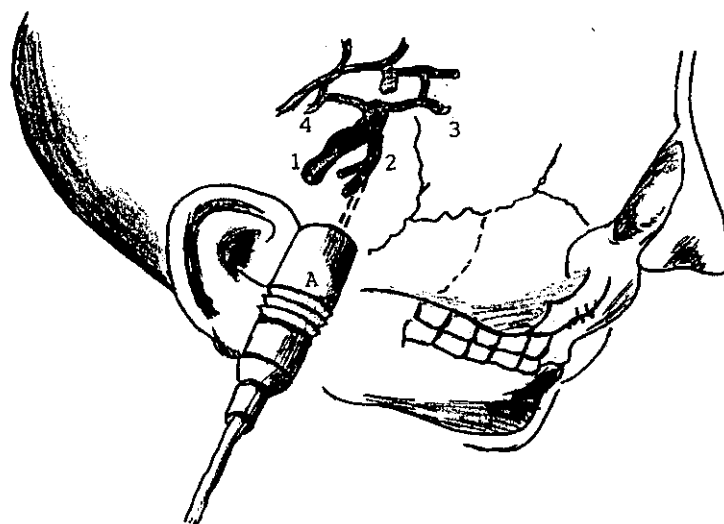
La hipertensión aguda y crónica produce cambios en la pared vascular, liberando en fases iniciales factores vasoconstrictores en arterias piales, y posteriormente radicales libres, endotelinas y factor vasoconstrictor endotelial.

3/ La **respuesta miógena** determina que ante aumentos de la presión intramural se produzca una distensión muscular que activa una contracción proporcional al grado de estímulo, y viceversa³¹. Este efecto, demostrado in vitro, parece tener escaso efecto real in vivo.

2.2. EL DOPPLER TRANSCRANEAL.

El Doppler Transcraneal⁴⁰⁻⁴² (DTC) es un velocímetro que emite ultrasonidos pulsados de frecuencias entre 1 y 2 MHz. Mide parámetros fisiológicos del flujo sanguíneo en

las arterias cerebrales mayores (Gráfico 2), permitiendo el registro de las velocidades de flujo a través de forámenes seleccionados o regiones delgadas del cráneo⁴³⁻⁴⁴. Gracias a un microprocesador de control direccional de onda, se miden las señales emitidas por una sonda manual, que pueden ajustarse en varias profundidades y rangos de ventana. El análisis del espectro Doppler permite calcular y visualizar las velocidades media, picosistólica y picodiastólica, y el índice de pulsatilidad (Gráfico 3). Los nuevos equipos permiten incluso la visualización de las arterias cerebrales mayores tridimensionalmente gracias a dos cabezales que mapean la velocidad en distintos vasos y los espectros de flujo en color en visión lateral, coronal y horizontal.

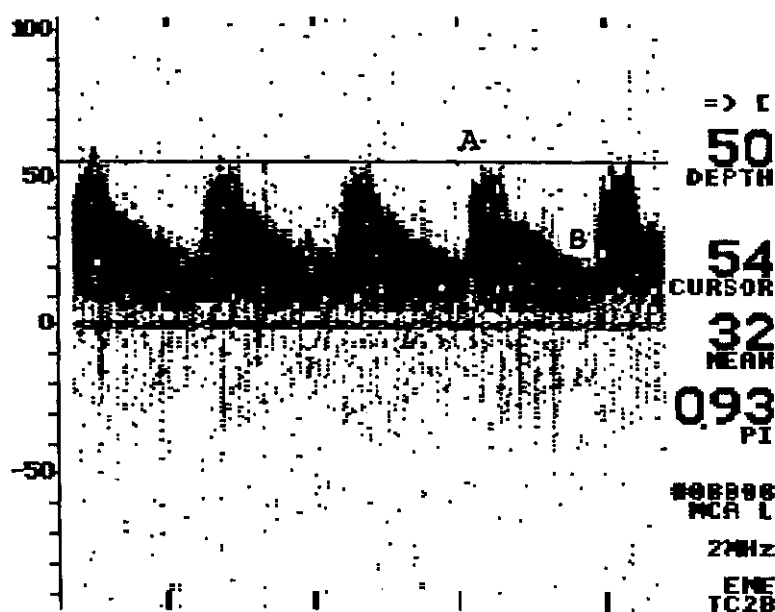


1- Arteria carótida interna. 2- Arteria cerebral media. 3- Arteria cerebral anterior. 4- Arteria cerebral posterior.
A- Sonda de Doppler.

Gráfico 2 : Esquema de insonación por ventana temporal de la porción M1 de la arteria cerebral media.

El DTC tiene como principales ventajas⁴¹ la efectividad e inmediatez de resultados. Es una técnica no invasiva, de pequeño tamaño, portátil y barata. Puede por tanto ser realizada a la cabecera del enfermo o en consulta ambulatoria. Puede repetirse inocuamente las veces necesarias, permitiendo la valoración secuencial de datos en el tiempo, e incluso

efectuarse de modo continuo, por monitorización durante un largo periodo, para valorar la dinámica vascular espontánea, ante eventos nosológicos, durante intervenciones o frente a estímulos fisiológicos o farmacológicos⁴⁵⁻⁵⁴. Ha demostrado ser un método fiable para valorar la vascularización cerebral dinámica comparado con la arteriografía⁵⁵ y con estudios de flujo sanguíneo cerebral⁵⁶, ya sea basalmente o ante estímulos fisiológicos^{57,58}. Además tiene escasa variabilidad interobservador⁵⁹, y ante repeticiones múltiples⁶⁰ en el mismo sujeto.



A y Cursor-Velocidad picosistólica. B- Velocidad diastólica. Mean- Velocidad media. PI- Índice de pulsatilidad.

Gráfico 3 : Registro Doppler Transcraneal de la porción M1 de la arteria cerebral media en un sujeto sano.

Pero también tiene inconvenientes o dificultades⁴¹, que provienen de las variaciones anatómicas o malposiciones arteriales, variaciones de velocidades absolutas con la edad, el hematocrito, la $p\text{CO}_2$, el gasto cardíaco y el grado de activación del tejido cerebral irrigado por la arteria que se está insonando.

La sensibilidad y precisión de los datos dependen⁴¹:

- 1- De la experiencia, habilidad y conocimientos del examinador.
- 2- Del conocimiento de la anatomía vascular cerebral y la fisiopatología de la enfermedad objeto de estudio que tenga el realizador de la técnica.
- 3- De la correcta interpretación dinámica del registro.
- 4- De la valoración adecuada del estado hemodinámico de las arterias extracraneales que irrigan cerebro y cráneo.
- 5- De la comparación de medidas obtenidas de regiones similares de las arterias de ambos lados del sujeto de estudio.
- 6- De la existencia de una adecuada ventana acústica a través de los orificios o regiones óseas.
- 7- De la colaboración del paciente.

2.2.1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.

Christian Doppler fue un físico austríaco nacido en 1803⁴⁰. Publicó entre 1843 y 1852 tres artículos sobre la luz coloreada reflejada por las estrellas dobles, que fueron el germen de la teoría sobre el efecto físico que hoy día lleva su nombre. Para ello se basó en la observación de que la posición aparente de un objeto emisor de luz es dependiente de la velocidad y dirección del observador en relación al objeto. Su aplicación posterior al ámbito sonoro empleó el cambio de frecuencia que experimenta una onda cuando o el transmisor o el receptor están en movimiento con respecto al medio que propaga dicha onda.

En un instrumento de ultrasonidos Doppler pulsados se usa el mismo transductor para emitir y recibir la onda de energía⁴³. El objeto reflejado en el caso del Doppler transcraneal es la sangre en movimiento, que discurrirá por el vaso sanguíneo a una velocidad

v , y se encontrará en una dirección que mantendrá un ángulo d con respecto a la dirección de la onda emisora. El principio de Doppler⁴⁰ describe el efecto del componente del vector de velocidad a lo largo de la línea de observación. El aparato emite al medio reflector una onda de frecuencia f_0 con una velocidad c .

El medio reflector, desplazándose a una velocidad v , se encontrará con una frecuencia de onda diferente (f_i) con la que lo haría si fuera un medio estacionario. Si v es igual a c la frecuencia de onda devuelta sería doble de la reflejada por un objeto estacionario. Si introducimos el concepto de longitud de onda y de frecuencia recibida por el receptor (f_2) se crea una relación entre las frecuencias, que sería

$$f_2 = f_0 [1 + 2v/c + (v/c)^2] / [1 - (v/c)^2].$$

Para el flujo sanguíneo c es aproximadamente 1540 m/seg. y v es menor de 6 m/seg., por lo que el cuadrado de su relación es casi despreciable. Por ello, la frecuencia Doppler (f), en relación a la frecuencia emitida y a la reflejada, sería

$$f = f_2 - f_0 = 2 f_0 v/c$$

donde c es prácticamente constante, y la frecuencia recibida es proporcional por tanto a la emitida y a la velocidad del flujo sanguíneo⁴⁰.

Los instrumentos de Doppler pulsado emiten energía ultrasónica a intervalos regulares con una frecuencia de repetición de pulsos. Estos “estallidos” viajan a velocidad c hacia el reflector, del que los separa una distancia L , y tras un tiempo T ($T = 2L/c$) se refleja un eco que vuelve al transductor. Este eco se transforma en señales eléctricas y se amplifica. Por medio de un análisis “fast Fourier”, y eliminación por filtros adecuados de los artefactos creados por los tejidos intermedios y los movimientos mínimos de la sonda, se muestra en

pantalla el espectro de señal Doppler requerido⁴⁰.

La sonda usada es de material piezoeléctrico con alta eficacia para convertir señales acústicas en eléctricas y viceversa. Una lente plástica enfoca la energía entre distancias de 40 a 80 mm. de profundidad, donde se localizan la mayoría de arterias intracraneales⁴⁴.

El panel de pantalla muestra el espectro de flujo en forma de sucesión de ondas con picos y valles, correspondientes a las velocidades de flujo sistólica (V_s), media (V_m) y diastólica (V_d)^{17,61-63}. Igualmente muestra la relación entre ellas, o índice de pulsatilidad (IP)⁶⁴, que es una medida indirecta de la resistencia vascular distal al lugar de insonación, y que viene determinado por la ecuación⁴⁰

$$IP = \frac{V_s - V_d}{V_m}.$$

Según la ley de Hagen-Poiseuille, la reducción sustancial de la luz vascular global, como la que encontramos en la microangiopatía subcortical generalizada, va a producir cambios hemodinámicos en la microcirculación, pero también en la porción proximal de los grandes vasos intracraneales, que van a ser detectables con el sonógrafo DTC⁴⁴. El aumento de resistencias vasculares periféricas distales, va a manifestarse proximalmente en una disminución de V_d final, y por tanto en aumento del IP⁶⁴.

2.2.2. EL ESTUDIO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL POR DOPPLER TRANSCRANEAL.

El DTC ha demostrado eficacia en la detección de estenosis severas en las arterias basales intracraneales^{44,65-68}, en la valoración del patrón y la extensión de la circulación

colateral cerebral en pacientes con estenosis u oclusiones conocidas⁶⁹, en la evaluación y seguimiento de pacientes con vasoconstricción de cualquier causa, especialmente vasospasmo tras hemorragia subaracnoidea⁷⁰, en la detección de malformaciones arteriovenosas y en el estudio de sus suplencias^{41,68} y en el diagnóstico precoz de la muerte cerebral⁷¹.

Markus⁷² y Ratnatunga⁷³ usaron el aumento en la concentración de dióxido de carbono que se produce al retener el aliento (apnea), como estímulo vasodilatador para evaluar la reserva funcional de pacientes con estenosis de arteria carótida interna. Markus⁷² consideró como variables para medir el grado de respuesta vascular el Rango de Vasodilatación Máxima (RVM), y el Índice de Apnea (IA), aunque sólo aconsejaba su uso como test de valoración inicial, pues no pudo validar su método frente a otros.

Otros posibles usos en Neurología general del DTC son^{41,68,74} el diagnóstico y seguimiento de pacientes migrañosos, la monitorización intraoperatoria de endarterectomías cerebrales y bypass cardiopulmonar, la valoración de aneurismas fusiformes, vasculopatías dilatadas y enfermedad de moyamoya, la valoración de la enfermedad por células falciformes y neurofibromatosis, y el estudio de la fisiopatología de la autorregulación cerebral y la respuesta vascular fisiológica y farmacológica.

2.2.3. PAPEL DEL DOPPLER TRANSCRANEAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS DEMENCIAS.

Debido a los resultados equívocos de las actuales técnicas de neuroimagen en la diferenciación de los diversos tipos de demencias, surge la necesidad de encontrar criterios diagnósticos adicionales. Las técnicas más sensibles y específicas, TAC e IRM, muestran bastantes falsos positivos y negativos, e incluso cotejándolas con las técnicas

neuropsicológicas han demostrado escasa correlación con los resultados patológicos^{3-6,75-78}. Esto ha hecho que surjan nuevas técnicas, PET⁷⁹⁻⁸¹ y SPECT⁸²⁻⁸⁴, que se fijan menos en los hallazgos estructurales y más en la fisiopatología de base de los procesos.

Más sensibilidad y especificidad en el diagnóstico diferencial han demostrado las técnicas de medida del flujo cerebral⁸⁵⁻⁸⁹. En la Demencias Tipo Alzheimer (DTA) y Multi-Infarto (DMI) existe una disminución del flujo sanguíneo cerebral comparado con sujetos sanos del mismo rango de edad, y que es paralela al declinar cognitivo^{11,12}. El patrón de esta disminución es diferente en estas entidades, mostrando la DTA una disminución simétrica de predominio frontotemporoparietal, y la DMI un patrón parcheado o multifocal^{13,14,86-88}. Se supone que el mecanismo patogénico de ambas entidades es diferente. La lesión tisular se produce en la DMI por microangiopatía arteriosclerótica, engrosamiento de la íntima de los vasos cerebrales, e infartos. Sin embargo en la DTA la causa de la disminución del flujo es la falta de demanda tisular por descenso del metabolismo celular. Además las alteraciones del flujo son precoces y fluctuantes en la DMI, e incluso anteriores en años al desarrollo del deterioro, y tardías y progresivas de modo paralelo al declinar cognitivo en la DTA. Igualmente diferentes se manifiestan ambas entidades en la reactividad vascular ante inhalación de oxígeno al 100% o de CO₂ al 5%, que se ha demostrado alterada sólo en pacientes con demencia de etiología multi-infarto, y no degenerativa^{10,11,88}.

Sin embargo todas estas técnicas son invasivas, no monitorizables largo tiempo, costosas y no disponibles en todos los centros ni en la cabecera del enfermo. Además, se ha demostrado una buena correlación ($r=0.849$, $p<0.001$) entre los hallazgos en la medida del flujo sanguíneo cerebral por Xe 133 intravenoso y los datos por DTC^{17,56} de reactividad vascular en Arteria Cerebral Media (ACM) ante hiperventilación.

Por todo ello, en los últimos años se ha utilizado el DTC para evaluar el estado del

árbol vascular o la respuesta vascular ante estímulos fisiológicos en dementes⁹⁰⁻⁹⁵, al igual que se había intentado previamente con escasos resultados mediante el estudio de las arterias extracraneales^{96,97}.

El DTC permite:

- 1- Evaluar de modo indirecto la resistencia vascular periférica en la microcirculación midiendo las características del índice de pulsatilidad (IP) y el rango de pulsatilidad efectivo (RPE)⁹⁸:

$$\text{RPE} = V_m - (V_s - V_d), \text{ y}$$

- 2- Describir cambios en la respuesta vasomotora ante diferentes estímulos como la hipocapnia, inducida por hiperventilación, hipercapnia inducida por la inhalación de una concentración fija de dióxido de carbono^{65,99}, la respuesta al test de acetazolamida^{57,66}, o el aumento de demanda ante tareas motoras o cognitivas¹⁰⁰. Los métodos de inhalación de dióxido de carbono y del test de acetazolamida requieren equipos complejos y no son bien tolerados por la mayoría de pacientes dementes.

Con los test de respuesta vasomotora se obtienen el Rango de Vasodilatación Máxima (RVM)⁶⁵ y el Índice de Apnea (IA)⁷². El RVM expresa el porcentaje de variación de la velocidad entre apnea e hiperventilación con respecto al reposo, y mide por tanto la capacidad máxima de variar el calibre del vaso insonado.

$$\text{RVM} = 100 \times \frac{V_{\text{acm}}[\text{apnea}] - V_{\text{acm}}[\text{hiperventilación}]}{V_{\text{acm}}[\text{reposo}]} \text{ (en \%)}$$

El IA surge para normalizar el diferente tiempo de apnea de cada paciente y mide el porcentaje de aumento de velocidad en apnea, con respecto al reposo, según el tiempo

máximo que el sujeto ha sido capaz de retener su aliento.

$$IA = \frac{V_{acm}[apnea] - V_{acm}[reposo]}{\text{Tiempo de apnea en segundos}}$$

Provinciali¹⁰¹ intentó la diferenciación de la DMI y la DTA buscando alteraciones en las velocidades basales e IP en ACM y la respuesta vasomotora producida por apnea, respiración en circuito cerrado e hiperventilación. Como hallazgos más notables encontró : 1/ Disminución de velocidades basales en DMI con respecto a DTA y controles. 2/ Aumento del IP en DMI con respecto a DTA y controles, y en DTA con respecto a controles. 3/ Menor capacidad de vasoconstricción en DMI con respecto a DTA y controles, y en DTA con respecto a controles. 4/ Menor capacidad de vasodilatación en DMI con respecto a controles y DTA. Sin embargo no evalúa la vasorreactividad total (variación entre vasodilatación y vasoconstricción máximas), no calcula la validez de su test frente a un estándar (sensibilidad y especificidad en el diagnóstico), y no ofrece un punto de corte de sus variables aplicable en la práctica clínica.

Ries⁹⁸ objetivó diferencias entre los pacientes con DMI y DTA en las velocidades basales en ACM y en el RPE. Mostró que valores del RPE menores o iguales a -2 eran diagnósticos de DMI, con una sensibilidad de 82-88%, y especificidad de 80-90%. Sin embargo estos resultados no se ha corroborado en estudios posteriores^{100, 102}, y se han criticado por su escasa muestra, por no compararse frente a un grupo control y no estratificar a los pacientes por edades y sexos^{103,104}.

Varios estudios^{92,95,101} encuentran aumento del IP en DMI con respecto a DTA. Sattel⁹⁵ evidencia en pacientes con DMI relación inversa entre el IP y el grado de deterioro cognitivo medido por CAMCOG, y relación directa entre el IP y la duración de la

enfermedad. Incluso encuentra relación entre la puntuación en la escala de Hachinski y el IP en pacientes con DTA. Por ello concluye que los factores cerebrovasculares juegan un importante papel en el desarrollo de una demencia en edades avanzadas, sea DMI o DTA.

También otros estudios buscan alteraciones vasculares en la DTA. Heun⁹⁴ compara pacientes con DTA frente a sujetos sanos de otros autores y objetiva disminución de flujo basal intracraneal en DTA, que se correlaciona con el grado de deterioro.

Como vemos por la ya extensa literatura sobre el tema, el DTC es un método fácil y productivo para evaluar la vascularización cerebral en dementes, pero por el momento los datos conseguidos son parciales, a veces inconstantes y divergentes, y no han sido validados en el diagnóstico frente a un estándar. Por ello no ofrecen resultados prácticos y eficaces que ayuden en el diagnóstico diferencial y el estudio de la fisiopatología de los diversos tipos de demencias.

2.3. LA DEMENCIA

2.3.1. CONCEPTO DE DEMENCIA

Podemos definir la demencia como aquella alteración de funciones mentales superiores de suficiente severidad como para interferir en una vida socio-laboral normal, que tiene una base orgánica y va a acontecer en un adulto con nivel de conciencia normal^{105,106}.

Detallamos a continuación las características epidemiológicas y los criterios clínicos de los diferentes tipos etiopatogénicos de demencia.

2.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

El progresivo aumento durante este siglo de la esperanza de vida en España, unido al descenso de la natalidad, han hecho que las demencias y las enfermedades ligadas al envejecimiento sean uno de los más acuciantes problemas sanitarios actuales¹⁰⁸⁻¹¹⁴.

Para hallar la incidencia de demencia en una muestra poblacional se han desarrollado múltiples test neuropsicológicos de rápida aplicación. El más usado y adaptado internacionalmente es el Mini-Mental State Examination (MMSE). Fue elaborado por Folstein en 1975¹¹⁵ y cuenta con un punto de corte de 23 puntos¹¹⁶, sobre un total de 30. En nuestro país existe una adaptación de esta escala publicada en 1979 por Lobo¹¹⁷ con el nombre de Miniexamen Cognoscitivo (MEC), que sobre un total de 35 puntos tiene un punto de corte para deterioro cognitivo de 28 puntos. Estos test pueden utilizarse en estudios poblacionales para conocer la incidencia de demencia, o incluso como instrumento simple de medida en el seguimiento de la enfermedad, pero nunca son elementos diagnósticos por si mismos.

Tras conocerse la incidencia de demencia en una población dada, se procede a efectuar el diagnóstico etiológico, para lo que suelen usarse los criterios diagnósticos habituales, actualmente el Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) en sus versiones III-revisada o IV^{118,119}.

2.3.2.1. PREVALENCIA

Se ha estimado la prevalencia de las demencias fuera de nuestras fronteras entre 2,5 y 24,6% en estudios generales¹²⁰, y entre 4,8 y 36% en estudios realizados en población

de más de 65 años¹²¹. También en nuestro país hay gran discrepancia de resultados, variando las cifras entre 5,2 y 14,9%^{109,122-133}.

Según el grado de deterioro, Henderson en 1987¹³⁴ cifraba la prevalencia de la demencia leve entre 1,5 y 21,9%, la demencia moderada entre 1,1 y 13%, y la demencia severa entre 0,6 y 12,1%. En la población europea, el estudio Eurodem, en 1991¹³⁵ encontró escaso número de casos por cien mil habitantes hasta los 70 años de edad, doblándose este cada 5 años hasta cifras de prevalencia global de 10-15%, del cual las formas severas serían el 4% del total^{120,127}. La prevalencia global parece mayor en mujeres^{122,133} por mayor proporción en este sexo de dementes en edades superiores a 75 años.

En lo que respecta a la proporción por etiologías, se estima que la Enfermedad de Alzheimer constituye entre el 22 y el 70% del total de demencias^{136,137}. Su prevalencia global oscila alrededor de un 6%, y si se estudian los datos por edades, es de un 2% entre los 65 a 74 años, del 6% entre 75 y 84 años, y en torno al 85% en mayores de 85 años¹³⁸. Skoog¹³⁹ encontró en 1993 en el área de Gotheburgo, en Suecia, una prevalencia de demencia del 29,8% en mayores de 85 años, de los que el 46,9% eran demencias vasculares incluyendo mixtas, un 34,6 demencias multi-infarto, un 4,1% demencias por hipoperfusión cerebral y un 8,2% mixtas aisladas. La demencia fue leve en el 8,3%, moderada en el 10,3% y severa en el 11,1%.

2.3.2.2. INCIDENCIA

En los estudios de incidencia hay una gran disparidad de resultados por la necesidad de evaluar transversalmente una población determinada y de volver a explorarla

tras un período de tiempo generalmente prolongado, en el que suelen existir movimientos poblacionales^{140,141}.

Los escasos estudios epidemiológicos con confirmación anatomopatológica muestran que entre un 50%¹⁴² y 71,5%¹³⁰ de los casos de pacientes necropsiados presentan datos histológicos de Enfermedad de Alzheimer, un 20% demencia multiinfarto^{143,144}, 14,3% demencia vascular¹³⁰, entre un 7,10%¹³⁰ y un 20% formas mixtas^{145,146}, y 7,3% de etiología incierta¹³⁰.

En las series clínicas, las cifras oscilan entre 0,085 a 0,088% para todas las edades^{147,148}, y de 0,13 a 0,8% para mayores de 59 años^{139,140}. La incidencia aumenta de forma exponencial con la edad^{136,140,141,148-150} y no hay diferencias claras por sexos. La incidencia anual media se estima en torno a 123 casos/100.000 nuevos por año¹⁴⁷ alcanzando un 7,2% en mayores de 75 años^{141,142}.

2.3.3. LA DEMENCIA VASCULAR.

La Demencia Vascular (DV) es un síndrome anatomoclínico que se caracteriza por su curso fluctuante o remitente, la existencia de síntomas o signos focales neurológicos, y el carácter parcheado, o no homogéneo, del deterioro neuropsicológico. El comienzo suele ser relativamente agudo, aunque en ciertos tipos puede ser más insidioso. La presencia de afección vascular sistémica y la existencia de alteraciones electroencefalográficas e hipertensión arterial, apoyarán el diagnóstico. Psicopatológicamente encontraremos relativa preservación de la personalidad y de la perspicacia, con labilidad e incontinencia emocional, confusión nocturna y depresión. Parece causada por lesiones cerebrales de origen vascular determinadas por mecanismos isquémicos o hemorrágicos, ya sean de origen cardiaco,

hematológico o hemodinámico¹⁰⁶. El término DV incorpora la noción de que la causa del deterioro cognitivo es el daño cerebral debido a enfermedad vascular. Sin embargo, la categoría de DV es muy heterogénea, existiendo diversos tipos anatomoclínicos, diferentes regiones y mecanismos de lesión cerebral, y variados cambios comportamentales y cognitivos resultantes³⁵.

Por ello, incluso hoy día, la terminología relacionada con la DV es confusa y variable. Se han usado intercambiable e indistintamente los términos DV y Demencia Multi-infarto (DMI) desde que este último fue definido¹⁵¹. Sin embargo ambos tienen significados fisiopatológicos diferentes. Mientras la DMI describe el deterioro subsiguiente a múltiples oclusiones vasculocerebrales y por tanto causado por destrucción de parénquima y no por hipoperfusión cerebral, la DV incluye síndromes asociados con pequeñas lesiones cerebrales simples localizadas estratégicamente, demencias secundarias a hemorragias o a cambios tisulares isquémicos que no cumplen criterios patológicos usuales de infarto¹⁵².

2.3.3.1. TIPOS DE DEMENCIA VASCULAR

La demencia vascular puede ser subclasificada¹⁵² según la localización predominante de las lesiones, o según el mecanismo de producción de las mismas. Según la localización de las lesiones podremos tener :

1- Infartos hemisféricos profundos : Ocurren por oclusión de arteriolas. En el **Estado lacunar** se afectan los ganglios basales, tálamo o cápsula interna. En el caso de la **Enfermedad de Binswanger** se afecta de forma más difusa la sustancia blanca subcortical. En ambos casos se produce una demencia subcortical.

2- Infartos corticales superficiales : Producen demencias corticales. Pueden ser por

oclusión de arterias intracraneales de tamaño medio, en la distribución de las arterias cerebral media, anterior, posterior o sus ramas, o por oclusiones **extracraneales**, de arterias grandes, que dan infartos en territorios frontera entre la zona de irrigación de arterias cerebral media y anterior o cerebral media y posterior. También se ha descrito una **microangiopatía** por oclusión de pequeñas arteriolas que puede producir un tipo de demencia cortical involucrando cortex cerebral superficial.

3- Infartos profundos y superficiales combinados.

Teniendo en cuenta al mecanismo de producción de las lesiones, podemos tener:

1- Mecanismo trombótico : Incluye las lesiones producidas por aterosclerosis, arteriosclerosis y vasculopatía diabética. En pacientes jóvenes puede ocurrir por abuso de cocaína. También se ha descrito en la homocisteinuria, amiloidosis, enfermedad de moya-moya, pseudoexantoma elástico, displasia fibromuscular, fibrosis vascular postradiación, angioendoteliomatosis maligna, enfermedades inflamatorias vasculares (lupus eritematoso sistémico, arteritis de células gigantes sarcoidosis, poliarteritis nodosa, angiitis por hipersensibilidad, Enfermedad de Beçhet), enfermedades hematológicas (leucemia, policitemia, coagulación intravascular diseminada, macroglobulinemia, crioglobulinemia, presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico) y enfermedades infecciosas meningovasculares (sífilis, tuberculosis y otras arteritis bacterianas, fúngicas virales, cisticercosis y rickettsiosis).

2- Mecanismo embólico : De origen cardiogénico (infarto miocárdico con trombo mural, fibrilación auricular, endocarditis, enfermedad valvular postreumática, mixoma auricular, defectos del septo y embolias paradójicas, fibroelastosis), émbolos de colesterol, metastásicos, parasitarios, aéreos, grasos, y embolismos arterio-arteriales en enfermedad arteriosclerótica o ulcerativa de aorta o carótidas.

3- **Demencia por hipoperfusión :** Parecen deberse a hipoperfusión crónica secundaria a estenosis de grandes vasos extracraneales^{153,154}. Aunque también diversos estudios de flujo sanguíneo cerebral parecen corroborarlo¹⁰, existen muchas dudas sobre la posible influencia de microinfartos no detectados. Más certeza existe sobre la producción de isquemia cerebral por hipoperfusión brusca en cuadros de hipovolemia hemática, fallo, arritmias o paro cardíacos, y anemia severa crónica.

4- **Demencia por infarto único en lugar estratégico :** Producido por cualquiera de los mecanismos anteriores, suelen ocurrir por lesiones en tálamo, en hipocampo, o en circunvolución angular.

2.3.3.2. FISIOPATOLOGIA.

Fisher, en 1968⁸, postuló que la DV era producto de la destrucción de tejido cerebral debida a lesiones isquémicas o hemorrágicas, y por tanto resultado de infartos de diverso tamaño. Esta hipótesis fue posteriormente corroborada por Hachinski en 1974¹⁵¹. Esta idea rebatió el concepto clásico que sostenía que la arteriosclerosis de los vasos cerebrales producía una hipoperfusión crónica que llevaba a hipoxia mantenida. Sin embargo diversos estudios^{10,155-157} han demostrado que la disminución del flujo cerebral es paralela a una menor demanda de los tejidos, lo cual también se observa en la Enfermedad de Alzheimer. De este modo la disminución de flujo sanguíneo cerebral pasa a ser no la causa sino la consecuencia de un menor requerimiento tisular¹⁵⁸.

Estos conceptos anteriores, en un principio enfrentados, muy probablemente obedecen a tipos de demencia vascular, y por tanto de patogenia, diferentes. Vamos a detenernos algo más en ellos, buscando una explicación a la luz de los conocimientos

disponibles en la actualidad.

Los dos factores implicados de modo capital en la producción de una demencia vascular son la isquemia, y la especial distribución de las conexiones entre unas y otras áreas cerebrales³⁵.

El término **isquemia** se refiere a una reducción en el flujo sanguíneo suficiente para alterar la función celular. La relación entre el flujo y la disfunción celular viene determinada por factores como los requerimientos celulares de glucosa y oxígeno, el flujo sanguíneo regional, el contenido hemático, y la duración de la isquemia.

El metabolismo energético celular, o demanda, de las neuronas es muy alto, por lo que tienen mayor susceptibilidad que la glía o el endotelio a la isquemia. La sustancia gris usa cuatro veces más sustratos energéticos que la blanca.

El *abastecimiento celular* viene determinado por el flujo sanguíneo cerebral, que depende de la resistencia vascular periférica, y que se calculan según las fórmulas :

$$\text{Flujo sanguíneo cerebral} = \frac{\text{Presión de perfusión cerebral}}{\text{Resistencia cerebrovascular}}$$

$$\text{Resistencia vascular} = \frac{\text{Longitud vaso} \times \text{Viscosidad sangre}}{\text{Pi} \times \text{Radio del vaso}^4}$$

En individuos normales, hay escasos cambios en el flujo sanguíneo cerebral, y se mantiene la presión de perfusión entre 60 y 100 mm Hg gracias a la acción autorreguladora de la resistencia vascular.

Por otra parte, la susceptibilidad regional ante descensos del flujo cerebral está determinada por la longitud, radio del vaso y ausencia o presencia de colaterales. Regiones como corteza y cuerpo calloso están abastecidas por arteriolas cortas de baja resistencia, lo

cual hace que sean áreas relativamente protegidas ante los efectos de una hipoperfusión global. Las fibras en “U” subcorticales y la ínsula se ven nutridas por vasos de longitud intermedia, mostrando una susceptibilidad igualmente intermedia ante la hipoperfusión, al igual que los ganglios basales, tálamo, cápsula externa y extrema, abastecidos por arteriolas terminales de longitud moderada. Sin embargo, la sustancia blanca periventricular y profunda tiene alta facilidad para lesionarse por hipoperfusión debido a que se suple por arteriolas terminales de alta resistencia y sin colaterales.

Además, existe una ventana crítica en la disminución del flujo sanguíneo cerebral (penumbra) en la que la perfusión desciende lo suficiente como para causar disfunción neuronal, pero permite mantener en función las bombas de membrana y el gradiente iónico. Esta ventana puede estrecharse cuando la *duración de la isquemia* es prolongada, haciendo que flujos sanguíneos aceptables para permitir una presión de perfusión válida durante un corto periodo no lo sean cuando se mantienen por mayor espacio de tiempo.

Según las **conexiones entre las áreas cerebrales**, es de destacar como regiones implicadas en el procesamiento de muy elevadas tareas cognitivas (memoria, comportamiento...) están formadas por complejas redes neuronales distribuidas extensamente en todo el cerebro. Las áreas de asociación Uni y multimodales conectan con las demás horizontalmente. Las neuronas corticales y subcorticales están interconectadas con el resto con bucles verticales. Formas similares de alteraciones del comportamiento pueden surgir por lesiones en cualquier parte de estos circuitos horizontales o verticales. La probabilidad de que un infarto cerebral llegue a producir una alteración cognitiva o demencia debe entenderse según la distribución espacial de estos sistemas cognitivos. Por ejemplo, la memoria declarativa requiere conexiones horizontales entre hipocampo y amígdala con el resto del cortex, y conexiones verticales con núcleos subcorticales como los cuerpos mamilares, y

núcleos anterior y dorsal medial talámicos. Lesiones en varias partes de este circuito se asocian a amnesia, que puede ser global si el daño es bilateral. Por ello, una amnesia global puede ocurrir con más frecuencia por daño difuso en la degeneración neurofibrilar de la Enfermedad de Alzheimer, pero es poco probable en la DV, salvo por múltiples lesiones estratégicamente situadas.

Las funciones ejecutivas (iniciación, mantenimiento de tareas, inhibición, modulación...) involucran al lóbulo prefrontal y sus conexiones horizontales con áreas de asociación multimodales posteriores, junto a conexiones verticales con ganglios basales y tálamo, produciéndose distintos síndromes comportamentales dependiendo del circuito implicado.

A modo de conclusión, cabe pensar a la luz de los datos aportados que para la producción de una demencia vascular hace falta la sumación sinérgica de varios factores, entre los que destacan como más importantes : 1/ El volumen lesional o bajo condiciones de hipoperfusión total y ; 2/ La localización primaria de las lesiones o las áreas que éstas desconectan. A esto se añade el concepto de volumen “umbral”, en referencia a que es posible que lesiones de volumen aparentemente insuficiente para producir demencia la produzcan según la suma de regiones afectas o las áreas desaferentadas por éstas.

2.3.3.3. CLINICA.

La demencia vascular puede adoptar formas muy diversas. El curso fluctuante con deterioro en pasos o escalonado es característico de la demencia multi-infarto. En la enfermedad de sustancia blanca periventricular suelen existir fases de demencia crónica progresiva¹⁵⁹. En otros casos la demencia puede ser secundaria a un infarto único estratégico

o a infartos múltiples simultáneos, pudiendo pues estabilizarse el deterioro tras el evento lesivo. En general las características clínicas del cuadro dependerán de la localización de las lesiones causales. Sin embargo existe sólo una burda relación entre el volumen de tejido dañado y la severidad de la demencia¹⁶⁰.

La historia típica es pues de una demencia de inicio brusco, con deterioro en pasos escalonados y curso fluctuante, pero algunos casos pueden imitar una enfermedad degenerativa por su curso progresivo¹⁶¹. Existe habitualmente historia de factores de riesgo vascular como hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemias, fibrilación auricular, infartos miocárdicos, enfermedad coronaria, tabaquismo y policitemia, etc., que en general son los mismos que para ictus isquémico. Edad avanzada, nivel educacional menor, y raza no blanca han sido descritos como factores de riesgo específicos para desarrollar demencia en pacientes con ictus isquémico previo¹⁶². El principal factor implicado es la hipertensión crónica, que aumenta la arteriosclerosis. La hipotensión causa infartos en regiones frontera. Epidemiológicamente, y a diferencia de la enfermedad de Alzheimer, en la demencia vascular el debut del deterioro cognitivo es más precoz, afecta en mayor proporción a varones, y ofrece una esperanza de vida un 20% menor^{160,163}.

Las demencias por **infartos corticales**, por **infarto estratégico**, por **infartos de regiones frontera** van a producir síndromes clínicos dependientes de la localización de la lesión predominante. Cuando existen infartos focales bilaterales y múltiples suele presentarse demencia, que es menos frecuente si son unilaterales o en caso de infarto único.

En la **enfermedad de arterias de pequeño tamaño** se producen alteraciones cognitivas con más probabilidad cuando la lesión involucra a núcleos caudado, acumbens, pálido, o medial dorsal talámico, ya que son componentes anatómicos primordiales en los circuitos córtico-subcorticales. Van a producirse varios síndromes clínicos :

1- *Estado lacunar* : Descrito en primer lugar por Marie¹⁶⁴ y Ferrand¹⁶⁵, y después por Fisher¹⁶⁶ e Ishii¹⁶⁷, incluye lesiones lacunares y reblandecimiento difuso de sustancia blanca, y se presenta clínicamente como cuadros prefrontales con falta de capacidad volitiva y mutismo acinético.

2- *Demencia talámica* : Se debe a lesión bilateral de la arteria talámica paramediana o casos de demencia por infarto estratégico. Se producen apatía, alteración de atención, y defecto de control mental junto a amnesia anterógrada y retrógrada^{168,169}.

3- *Enfermedad de Binswanger* : Descrita en 1894¹⁷⁰, en 8 pacientes con deterioro mental lentamente progresivo y lesiones de sustancia blanca subcortical con dilatación ventricular secundaria. Posteriormente Alzheimer¹⁷¹ describió los cambios microscópicos, apareciendo gliosis de sustancia blanca e hialinización y fibrosis intimal de arterias medulares largas. Se postuló como mecanismo patogénico la hipoperfusión crónica de las zonas frontera entre sustancia blanca profunda y las regiones periventriculares¹⁷². Clínicamente se caracteriza por demencia progresiva, insidiosa y de larga evolución, hipertensión arterial o enfermedad vascular sistémica, signos focales como debilidad y piramidalismo asimétricos, parálisis pseudobulbar, alteración de la marcha, apatía, ausencia de estímulo y alteraciones del ánimo^{78,173,174}.

2.3.3.4. VALORACION DEL PACIENTE.

Los exámenes de laboratorio y la exploración física mostrarán alteraciones semejantes a las que tienen los pacientes con ictus isquémico, destacando las del sistema cardiovascular. El 85% de los pacientes presentarán en el electrocardiograma arritmias, isquemia coronaria o hipertrofia ventricular¹⁷⁵. El síndrome clásico comprende un cuadro

piramidal y extrapiramidal asimétrico¹⁷⁵, y en muchos casos aparecen rigidez de miembros, espasticidad, hiperreflexia, respuestas extensoras plantares, alteraciones de la marcha e incontinencia esfinteriana¹⁷⁶. Igualmente podemos constatar parálisis pseudobulbar, incontinencia emocional y disartria¹⁷⁷.

La aproximación neuropsicológica al paciente con demencia vascular debe darnos una medida de la severidad del cuadro demenciante, y describirnos la capacidad cognitiva y función ejecutiva que conserva el paciente. La demencia vascular se caracteriza por una distribución parcheada de los déficits intelectuales, variable de uno a otro enfermo^{118,119}. Son comunes los déficit de orientación, memoria reciente, abstracción y cálculo¹⁷⁸. El lenguaje presenta alteraciones de escritura, incapacidad para realizar órdenes complejas y dificultades en las estructuras gramaticales¹⁷⁷, ofreciendo un léxico simplificado y escaso. Es frecuente la aparición de estados depresivos o psicosis, junto a cambios de personalidad y carácter^{179,180}.

La demencia debida a enfermedad de pequeño vaso suele mostrar alteraciones subcorticales, deterioro intelectual, mnésico, de función ejecutiva y enlentecimiento cognitivo global¹⁸¹.

Los test neuropsicológicos más frecuentemente empleados para la valoración de las demencias vasculares en general son poco sensibles en la diferenciación con las demencias degenerativas¹⁷⁸. Es por ello que surgió la escala de Hachinski en 1985, para el diagnóstico diferencial de las demencias vasculares con la demencia tipo Alzheimer, basada en datos clínicos y de gran difusión actual¹¹. Posteriormente surgieron las modificaciones de Rosen en 1980¹⁸², validada con datos postmortem, y de Loeb y Gandolfo en 1983¹⁸³, que introdujeron los hallazgos de los estudios radiológicos.

2.3.3.5. NEUROIMAGEN Y NEUROIMAGEN FUNCIONAL.

En neuroimagen, los hallazgos más relevantes que vamos a encontrar son los infartos y las lesiones de sustancia blanca profunda o leucoaraiosis.

Las lagunas y los pequeños infartos son fácilmente visualizables con las modernas técnicas, siendo más sensible la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) que la Tomografía Axial Computerizada (TAC). Sin embargo, la visualización de infartos en pacientes con demencia no siempre indica que aquellos sean la causa de esta. Por ello es esencial el conocimiento sobre la probabilidad y forma en la que las lesiones vasculares contribuyen a producir deterioro cognitivo.

El volumen total lesional se ha correlacionado discretamente con la presencia de deterioro cognitivo¹⁶⁰ describiéndose reblandecimiento tisular mayor de 50 cc. en el 32% de demenciados y en el 7 % de controles, y 100 cc. en el 18% de dementes y en ningún control. Del Ser¹⁸⁴ describe igualmente la importancia del volumen lesional y su relación con el estado cognitivo comparando en un estudio anatomopatológico pacientes con ictus isquémico con y sin demencia. En estudios radiológicos se ha descrito la relación entre el diámetro ventricular frente al parénquima cerebral como el factor predictivo más significativo¹⁸⁵.

Aunque el volumen lesional puede variar enormemente entre un paciente demente y otro, lesiones únicas en el lugar estratégico, como una laguna en tálamo, pueden causar deterioro cognitivo. El estado lacunar de ganglios basales, y la gliosis y desmielinización de sustancia blanca se han descrito como factores altamente predictores de demencia¹⁸⁴. Además, si el hemisferio afecto es el izquierdo existe mayor probabilidad de producir alteración cognitiva, al igual que infartos corticales en ramas de arteria cerebral anterior o posterior izquierdas^{185,186}.

Las lesiones de sustancia blanca profunda son frecuentemente encontradas en TAC o IRM de sujetos sanos de edad avanzada¹⁸⁷, de pacientes con enfermedad de Alzheimer¹⁸⁸, angiopatía amiloide y en personas con abundantes factores de riesgo cardiovascular¹⁸⁹ e ictus isquémicos¹⁹⁰⁻¹⁹³. Lo cierto es que el significado fisiopatológico de la leucoaraiosis y su repercusión clínica permanecen inciertos. Por el momento la conclusión provisional es que sólo las lesiones severas tienen significado clínico, y se han descrito como métodos más específicos para su evaluación diagnóstica el TAC y las secuencias T1 de IRM.

La neuroimagen funcional (Tomografía por Emisión de Fotón Unico, SPECT, y Tomografía por Emisión de Positrones, PET) ofrece el mapéo de los patrones regionales de flujo sanguíneo cerebral⁷⁹⁻⁸⁴. Con ellas se han descrito en pacientes con DV lesiones focales asimétricas, reducción global de flujo en pacientes con demencia multiinfarto¹⁵⁶, y disminución de metabolismo en la periferia del área lesional por desconexión con el cortex circundante¹⁹⁴. Estos hallazgos pueden jugar un papel relevante en el diagnóstico diferencial de la DV pues son diferentes a los vistos en pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas, aunque no son patognomónicos de los procesos vasculares.

2.3.3.6. DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO.

Arab¹⁹⁵, en 1954, rebatió el concepto de que la demencia senil era producida por estenosis arteriosclerótica de vasos extracraneales. Desde entonces se sigue discutiendo sobre el diagnóstico anatomopatológico de la demencia vascular, y no por que los datos postmortem sean ambiguos, sino porque es difícil determinar si las lesiones encontradas son la causa de la demencia o sólo un factor coincidente^{160,184,193,196,197}.

Clásicamente se considera el diagnóstico de DV si existen lesiones vasculares de

localización y volumen suficiente, en ausencia de cambios degenerativos^{160,197}. Las lesiones pueden ser infartos grandes o microinfartos, lagunas y microhemorragias entre otras. Se consideran como localizaciones más frecuentemente implicadas hipocampo, amígdala, tálamo o cerebro anterobasal⁷⁶. Son datos adicionales en el diagnóstico la existencia de reblandecimiento hipocampal y proteínas séricas en el parénquima perivascular¹⁹⁷. En cuanto al tamaño lesional requerido para producirse el cuadro demenciante, mientras que Tomlinson en 1970¹⁶⁰ consideró necesario un volumen dañado mayor de 100 ml, más recientemente Galasko encuentra deterioro cognitivo con lesiones de hasta 10 ml¹⁹⁸.

Aparte de las lesiones vasculares circunscritas, se ha considerado que la rarefacción de sustancia blanca tiene gran importancia en la creación de la demencia, sobre todo en la enfermedad de pequeño vaso. El término radiológico "leucoaraiosis" designa la radiolucencia que aparece en sustancia blanca subcortical periventricular de modo más o menos simétrico. Dentro de este concepto, se ha debatido largamente su implicación en la aparición de deterioro cognitivo y su significado fisiológico. Parece demostrado que lucencias extensas se han relacionado con descensos del flujo sanguíneo cerebral¹⁸⁸, pero cuadros más leves han revelado resultados hemodinámicos normales. Clínicamente se han descrito déficits cognitivos específicos en pacientes con leucoaraiosis severas, como alteraciones de atención, comprensión verbal y velocidad de procesamiento de información^{191,192}, pero casos leves o moderados pueden ser asintomáticos. Incluso su correlato anatomopatológico¹⁹³ es variable desde edema perivascular inespecífico a desmielinización y gliosis. Por ello, aunque se considera que en general la leucoaraiosis no tiene carácter nosológico específico, e incluso puede aparecer en ancianos sanos, se reconoce que los estadios más avanzados (zonas de desmielinización extensas con gliosis e infartos cavitados y necrosados macro y microscópicos) tienen correlación clinicopatológica, y son los más frecuentemente vistos en

la enfermedad de Binswanger¹⁹⁹.

2.3.4. LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.

Descrita por Alois Alzheimer en 1907²⁰⁰, en la actualidad la Enfermedad de Alzheimer (DTA) es la primera causa de demencia del anciano²⁰¹.

Desde su descripción, el diagnóstico de certeza de esta enfermedad sigue siendo anatomopatológico, pero en la práctica diaria se realiza según criterios clínicos¹¹⁹. La confirmación histopatológica en estos pacientes se consigue por la demostración de placas seniles, ovillos neurofibrilares y degeneración granulovacuolar en las células del hipocampo²⁰² en un grado de intensidad suficiente. Aunque estos cambios son característicos de la DTA pueden aparecer en el envejecimiento normal y en otras patologías que cursan con demencia^{203,204}.

A pesar de que la Enfermedad de Alzheimer fue la primera en que se correlacionó una historia de deterioro cognitivo con lesiones anatomopatológicas concretas, todavía seguimos sin conocer su etiología. Se han propuesto múltiples teorías, pero cada vez adquiere mayor importancia la posibilidad de que exista un factor genético predisponente, sobre el que supuestamente incidirían factores ambientales o tóxicos que producirían la expresión clínica de la enfermedad²⁰⁵⁻²¹⁵. Tampoco conocemos el mecanismo patogénico que hace iniciarse o progresar la enfermedad aunque se han demostrado cambios en la respuesta inmune, degeneración neuronal que altera la conducción sináptica y la neurotransmisión, y alteraciones del metabolismo de la sustancia amiloide que provocan su depósito^{216,217}. Desde el punto de vista neuropatológico y funcional las alteraciones afectan principalmente a las grandes neuronas de cortex cerebral, y en concreto áreas de

asociación terciaria, y con menor intensidad a las regiones procesadoras sensitivas primarias. En regiones subcorticales se alteran sobre todo el Núcleo basal de Meynert, el locus coeruleus, los núcleos del rafe y los núcleos de la formación reticular²¹⁸. Esto lleva a cambios en los sistemas de neurotransmisión, especialmente del colinérgico, somatostatinérgico y noradrenérgico.

Desde un punto de vista clínico, se trata de una enfermedad heterogénea tanto en la forma de progresión y el tiempo de evolución como en el modo de presentación de sus síntomas y signos²¹⁹⁻²²¹. La historia clínica evidencia síntomas de alteración de funciones corticales, generalmente pérdida de memoria, afasia, apraxia o agnosia, alteración del juicio, orientación, capacidad de razonamiento y abstracción. Dichos trastornos¹⁰⁵ son de aparición insidiosa y curso progresivo. Habitualmente afecta a pacientes de más de 40 años de edad. La Demencia Vascular (DV) se diferencia de la DTA por su forma de presentación, por su curso escalonado, por la aparición de datos de multifocalidad neurológica y neuropsicológica en la exploración, y por la más frecuente existencia de factores de riesgo vascular²²².

A pesar de que estas son las características clínicas más habituales, existe todo un abanico de posibilidades diferentes^{219,220}. Así hay formas de comienzo focal, pacientes con progresión rápida, pacientes con afectación inicial motora o con movimientos anormales, pacientes con clínica predominantemente psicótica, e incluso casos de presentación por debajo de 40 años, generalmente familiares²²³. En la actualidad la enfermedad es irreversible, conduce indefectiblemente a la muerte del sujeto y no tiene tratamiento curativo eficaz.

El diagnóstico actual exige, primero, constatar el síndrome de demencia por medio de la historia y exploración clínicas características, y posteriormente realizar un diagnóstico

diferencial con otras etiologías, lo que impone un largo y costoso estudio a todos los pacientes en los que se sospecha la enfermedad^{119,224}.

Sin embargo, dada la gran heterogeneidad con que se presenta la DTA²²⁰, en ocasiones existen grandes dificultades para llegar al diagnóstico clínico²²⁵, y se requiere la ayuda de neuroimagen e incluso en algunos casos la confirmación histopatológica.

La neuroimagen convencional (TAC e IRM) tiene escasa especificidad en el diagnóstico, aunque es imprescindible para descartar causas secundarias de demencia. Podemos considerar que tienen escasa validez en el diagnóstico diferencial con la DV y con controles sanos, y no ofrecen buena correlación con la severidad ni con la evolución del cuadro clínico²²⁶⁻²²⁹.

Los estudios de neuroimagen funcional, PET y SPECT, suelen mostrar en la DTA disminución de captación bilateral del radiofármaco principalmente en cortex de asociación temporoparietal^{79-84,230,231}. Dichas alteraciones aparecen en estadios precoces de la enfermedad y se correlacionan con las regiones de mayor afectación histológica. En estadios más avanzados dicho patrón se extiende a cortex de asociación frontal, con respeto relativo de cortex primario motor y sensitivo.

Las dificultades anteriormente descritas en el diagnóstico de certeza de la enfermedad han hecho que se desarrollen un gran número de líneas de investigación en busca de un marcador biológico que permita el diagnóstico "in vivo"²³², y obvie la necesidad de realizar el estudio histológico de la corteza cerebral. Así, se han identificado la secuencia real de la proteína β -amiloide y de sus precursores y el gen de la proteína precursora en el cromosoma 21, y se han buscado marcadores licuorales, como aminoácidos, neuropéptidos, niveles de β -amiloide, proteína de neurofilamentos y vitaminas^{210,211,217,233,234}. Sin embargo los resultados obtenidos por el momento hacen que

hasta que el desarrollo de nuevas técnicas, como la genética molecular, permitan realizar un diagnóstico de certeza de la enfermedad, probablemente la vía de mayor seguridad diagnóstica sea la correlación de los diferentes criterios clínicos y complementarios.

2.3.5. LA DEMENCIA MIXTA.

El concepto de demencia mixta (DM) plantea actualmente tantos o más problemas que el resto de subtipos de demencia vascular, y no solamente en lo que respecta a su diferenciación clínica con las demencias vascular o degenerativas, sino, y lo que es más importante, en su fisiopatología y por tanto en su consideración como entidad nosológica².

En la mayoría de series se considera que la DM es la segunda o tercera forma más frecuente de demencia, por detrás de la DTA. Skoog en un estudio poblacional sueco, clasificó como DM el 8,2% de todas las demencias de su medio¹³⁹, englobándolas conceptualmente dentro del grupo de demencias vasculares. Fisher por su parte²³⁵ estimó que un 10% del total de demencias son formas mixtas.

Se consideran como DM aquellas en que se combinan la patología degenerativa de tipo Alzheimer con la enfermedad vascular cerebral², ya que no existen criterios clínicos ni neuropatológicos definidos para delimitar este tipo de demencia. De hecho no figura como tal en las clasificaciones del DSM-IV¹¹⁹ ni NINCDS-ADRDA²²⁴. Los criterios NINDS-AIREN¹⁷⁴ desaconsejan el uso del término “demencia mixta”, y proponen denominarla “enfermedad de Alzheimer con enfermedad vasculocerebral asociada”. En general se acepta que el diagnóstico anatomopatológico de DM definitiva se realiza si se cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer junto a infartos, sin especificarse volumen o localización, excluidos los de fosa posterior²³⁶. Se diagnostican como DM probable los casos en los que

clínicamente es probable que la demencia sea debida a ambas condiciones²³⁶, existiendo al menos un infarto en TAC o IRM, y una escala de isquemia de más de 4 puntos. Se basa por tanto en una historia de deterioro cognitivo compatible con enfermedad de Alzheimer, con inicio insidioso y evolución progresiva, junto a episodios ictales que afectan la esfera cognitiva. Pero en ciertas clasificaciones (ADDTC)²³⁷ también se han incluido como eventos asociados a la alteración vascular otras enfermedades sistémicas o cerebrales diversas, y no sólo las lesiones degenerativas propias de la DTA.

El principal problema que surge ante el concepto de demencia mixta es el poder discernir en cada caso hasta que punto las lesiones vasculares y las degenerativas están jugando un papel sumativo para la producción del deterioro o si el paciente estaría igualmente deteriorado con uno sólo de los tipos de lesión. Teniendo en cuenta la extensa prevalencia de las DTA y DV y de los factores de riesgo vascular, no es por tanto extraño que existan muchos casos de pacientes con lesiones características de DTA en los que “coincidan” lesiones vasculares, por hipertensión o diabetes por ejemplo, sin que estas jueguen un papel importante en la patogenia del deterioro. Un estudio anatomopatológico longitudinal reciente²³⁸ ha demostrado que en la mitad de cerebros de pacientes demenciados coexistían lesiones propias de la enfermedad de Alzheimer con algún infarto cerebral, habiendo padecido demencia el 88% de las que tenían ambas frente al 57% de las que sólo tenían lesiones degenerativas. Se deduce un riesgo de padecer demencia de 11 veces más en los pacientes con algún infarto cerebral frente a los que no los tienen, siendo más importantes en su patogenia los infartos lacunares y subcorticales que los corticales.

Por todo ello, y ante la dificultad que entraña el estudio anatomopatológico de tejido cerebral “in vivo”, se han intentado encontrar características clínicas propias de la DM que ayuden al diagnóstico diferencial con otras demencias. Bowler²³⁶ compara la evolución de

pacientes con DV, DM y degenerativa. Encuentra mayor déficit de memoria en estadios iniciales en la DTA, aunque según avanza el declinar mnésico, los dementes vasculares igualan a los anteriores en el estadio moderado. Muestran en general mayor diferencia clínica los pacientes con DTA y DM, que estos últimos y los pacientes con DV, sugiriendo una mayor contribución de las lesiones vasculares al cuadro clínico en los casos mixtos. Pero concluye que la diferenciación clínica y neuropsicológica entre las tres entidades no es siempre posible.

Corey-Bloom²³⁹, igualmente comparando clínicamente la DM con pacientes con probable o posible DTA encuentra diferencias en varios puntos. La puntuación en el MMSE al diagnóstico suele ser peor en los pacientes con DTA probable, intermedia en DM y mejor en DV. En los pacientes con DM aparecen con más frecuencia enfermedades sistémicas que en la enfermedad de Alzheimer, sobre todo ictus previos, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. El antecedente de alcoholismo es más frecuente en la DM y en DTA posible. Comportamentalmente, los pacientes con DM tienen más apatía y depresiones. No existen diferencias en antecedentes familiares de deterioro entre los grupos de demencia mixta, probable y posible Alzheimer. Clínicamente aparecen más frecuentemente alteraciones de la marcha, síntomas y signos focales en la demencia mixta que en las degenerativas. No aparecen diferencias en la evolución clínica global entre probable y posible Alzheimer y demencia mixta, aunque si declinan más rápidamente las demencias mixtas con ilusiones. Encuentra por último, y sorprendentemente, más incidencia de demencia mixta en mujeres que en varones.

Por su parte, Kurita²⁴⁰, en un estudio con confirmación anatomopatológica de pacientes con DM y DTA, encuentra correlación entre el estado cognitivo y las alteraciones de comportamiento en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero no en los pacientes

con cuadro mixto. Para los autores esto es debido a la adición del componente vascular.

Podemos pues concluir que las alteraciones cognitivas en la DM son más parecidas a la DV que a la DTA, pero existen diferencias epidemiológicas, clínicas y patológicas que otorgan a la DM entidad propia. Efectuar un correcto diagnóstico de esta forma de demencia es importante para buscar posibles vías terapéuticas, y en la realización de estudios clínicos.

2.4. DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA.

La primera apreciación que debemos efectuar ante un paciente con alteración cognitiva es establecer si su cuadro es un proceso demenciante. Se considera demencia el cuadro adquirido de etiología orgánica que aparece en pacientes sin alteración del nivel de conciencia y en el que se produce un deterioro persistente de la función intelectual que afecta al menos a tres esferas de la actividad mental (lenguaje, memoria, coordinación visuoespacial, personalidad y funciones cognitivas, pensamiento abstracto, cálculo, juicio), y que es suficientemente severo como para producir incapacidad social o laboral^{105,241,242}.

Posteriormente debemos intentar diferenciar si los datos clínicos corresponden a una demencia cortical o a una demencia subcortical^{181,243}. De modo esquemático, en la demencia subcortical observamos alteraciones bifrontales y no afasia, apraxia ni agnosia. Suelen producirla la hidrocefalia, las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso que cursan con clínica extrapiramidal, y enfermedades adquiridas que afectan a ganglios basales y sustancia blanca¹⁸⁴.

Un tercer paso se basará en descartar otras causas secundarias de demencia mediante los pertinentes estudios complementarios, en general mediante un estudio analítico completo y pruebas de neuroimagen convencional y funcional²⁴⁴.

Finalmente se evaluará mediante el seguimiento del paciente la evolución clínica, para constatar la forma progresión y tipo del deterioro²⁴⁴. Seguimos estos pasos para podernos ajustar a los criterios clínicos diagnósticos establecidos, que detallamos a continuación.

2.4.1. CRITERIOS CLÍNICOS.

Con la finalidad de poder homogeneizar los diagnósticos clínicos en vida, sin recurrir a medidas invasivas como la biopsia cerebral, surgen una serie de criterios estandarizados y consensuados mundialmente. Con ellos la fiabilidad diagnóstica es de un 85-95% si se realiza por un clínico experimentado^{244,245,246}. Los criterios más aceptados en la literatura mundial son:

- Criterios clínicos de demencia: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition, DSM IV¹¹⁹.

A- Pruebas evidentes de deterioro de memoria.

B- Al menos unos de los siguientes síntomas:

- Deterioro de funciones ejecutivas.
- Afasia.
- Apraxia.
- Agnosia.

C - La alteración en interfiere de forma significativa con las actividades ocupacionales y/o sociales.

D - Existen un déficit evidente con respecto a la situación previa del paciente.

E - Existe evidencia clínica o de laboratorio de trastorno orgánico.

F - Las anteriores alteraciones no aparecen exclusivamente durante el curso de un delirio.

- Posibles causas de demencia: Criterios DSM-IV¹¹⁹.

- Demencia tipo Alzheimer.

- De inicio precoz.

- De inicio tardío.

- Demencia vascular.

- Demencia debida a infección por VIH.
- Demencia debida a traumatismo craneal.
- Demencia debida a Enfermedad de Parkinson.
- Demencia debida a Enfermedad de Huntington.
- Demencia debida a Enfermedad de Pick.
- Demencia debida a Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- Demencia debida a otras alteraciones médicas generales.
- Demencia persistente inducida por sustancias.
- Demencia debida a etiologías múltiples.
- Demencia no especificada en otra parte.

- Criterios NINCDS-AIREN para diagnóstico de demencia vascular Probable¹⁷⁴.

- 1 - Demencia con deterioro cognitivo que cumple lo siguiente :
 - A - defectos de memoria y de dos funciones cognitivas más.
 - B - a ser posible objetivados por test neuropsicológicos.
 - C - trastorno funcional independiente de los déficits propios del ictus.
 - D - sin trastornos de conciencia, confusión o psicosis, afasia severa, trastornos sensoriomotores que impidan el examen u otras patologías causantes de demencia.
- 2 - Enfermedad cerebrovascular definida por lo siguiente :
 - A - signos focales consistentes con ictus.
 - B - datos de neuroimagen (TAC o IRM): infartos múltiples de vaso grueso, infarto único estratégico, lagunas múltiples basales o en sustancia blanca, lesiones extensas periventriculares de sustancia blanca.
- 3 - Relación demencia-enfermedad cerebrovascular (debe cumplir A o B) :
 - A - comienzo de la demencia tras un ictus (3 meses).
 - B - deterioro brusco, escalonado o fluctuante.

- Criterios NINCDS-AIREN para diagnóstico de demencia vascular Posible¹⁷⁴.

- Demencia con signos focales y cumpliendo algunos de los siguientes :
- A - ausencia de confirmación por neuroimagen.
 - B - ausencia de relación temporal clara con ictus.
 - C - inicio insidioso y curso variable.

- Criterios NINCDS-AIREN para diagnóstico de demencia vascular Definitiva¹⁷⁴.

- 1 - Criterios clínicos de demencia vascular probable.
- 2 - Evidencia patológica de lesiones vasculares.
- 3 - Lesiones degenerativas en los límites de la edad.
- 4 - Ausencia de otros trastornos clínicos o patológicos.

- Criterios diagnósticos según el NINCDS-ADDTC²³⁷ de Demencia Vascular Isquémica Probable :

- Se deben cumplir todos los siguientes:
- 1 - Demencia.

- 2 - Evidencia de dos o más accidentes cerebrovasculares isquémicos por la historia clínica, exploración neurológica y/o estudios de neuroimagen o presencia de un único accidente cerebrovascular con una relación claramente documentada con el comienzo de la demencia.
- 3 - Evidencia de al menos un infarto fuera del cerebro en TAC o IRM.

El diagnóstico es apoyado por:

- 1 - Evidencia de múltiples infartos en regiones cerebrales que afectan a la cognición.
- 2 - Antecedentes de múltiples accidentes isquémicos transitorios.
- 3 - Presencia de varios factores de riesgo.
- 4 - Puntuación elevada en la escala de Hachinski o Rosen.

En relación con el seguimiento posterior pueden aparecer:

- 1 - Trastornos de la marcha e incontinencia.
- 2 - Cambios en el territorio periventricular.
- 3 - Cambios focales en estudios electrofisiológicos o neuroimagen.

- Criterios diagnósticos según el NINCDS-ADDTC²³⁷ de Demencia Vascular Isquémica Posible :

Demencia, y una o más de los siguientes:

- Evidencia de un accidente cerebrovascular único sin clara relación temporal con el comienzo de la clínica de demencia.
- Síndrome de Binswanger que incluye los siguientes aspectos.
 - 1 - Incontinencia urinaria no explicada por enfermedad urológica o alteración de la marcha explicada por causas periféricas.
 - 2 - Factores de riesgo vascular.
 - 3 - Cambios en la sustancia blanca.

- Criterios diagnósticos según el NINCDS-ADDTC²³⁷ de Demencia Vascular Isquémica Definitiva :

Evidencia clínica de demencia.

Confirmación histológica de los infartos cerebrales.

- Criterios diagnósticos DSM-IV¹¹⁹ para la demencia tipo Alzheimer.

A - El desarrollo de múltiples déficits cognitivos manifestados a la vez por:

- 1 - Alteración de la memoria (capacidad alterada en aprender nueva información o recordar información previamente aprendida).
- 2 - Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas :
 - a - Afasia (alteración del lenguaje).
 - b - Apraxia (alteración de la capacidad de realizar actividades motoras a pesar de una función motora intacta).
 - c - Agnosia (fallo en el reconocimiento o la identificación de objetos a pesar de una función sensorial intacta).
 - d - Alteración en la función ejecutiva (planificación, organización, secuenciación, abstracción).

B - Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 deben causar una alteración significativa en el funcionamiento social o laboral, y representar una disminución significativa respecto al nivel de funcionalidad previa.

C - El curso se caracteriza por inicio gradual y un curso continuo y progresivo.

D - Los defectos previos no se deben a ninguno de los siguientes:

- 1 - Otras situaciones del sistema nervioso central que causan déficits progresivos (como enfermedades cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia a presión normal o tumores cerebrales).
- 2 - Otras enfermedades sistémicas que pueden causar demencia (hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico, deficiencia de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).
- 3 - Situaciones inducidas por abuso de sustancias.

E - Los déficits no acontecen exclusivamente durante el curso de un delirium.

F - La alteración no se explica por otro trastorno del eje I (como depresión mayor o esquizofrenia).

- Criterios diagnósticos según el NINCDS-ADRDA²²⁴ para Enfermedad de Alzheimer Probable.

I - Criterios clínicos para el diagnóstico :

- 1 - Demencia establecida por el examen clínico, documentada por test como el MMSE, la escala de Blessed y confirmada por test neuropsicológicos.
- 2 - Déficit en dos o más áreas cognitivas.
- 3 - Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
- 4 - Ausencia de trastorno de la conciencia.
- 5 - Inicio entre los 45 y los 90 años, con preferencia después de los 65.
- 6 - Ausencia de otras enfermedades sistémicas o neurológicas que puedan justificar el déficit.

II - El diagnóstico es apoyado por:

- Deterioro de funciones cognitivas específicas como afasia, apraxia y agnosia.
- Incapacidad para desarrollar las tareas cotidianas y alteraciones conductuales.
- Historia familiar, particularmente si está confirmada histológicamente.
- Resultados de laboratorio: punción lumbar normal, EEG normal o con cambios inespecíficos, TAC con evidencia de atrofia.

- Criterios diagnósticos según el NINCDS-ADRDA²²⁴ para Enfermedad de Alzheimer posible.

- 1 - Síndrome de demencia en ausencia de otras enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas que puedan causar demencia, con variaciones en el inicio, presentación y/o curso.
- 2 - En presencia de otra enfermedad sistémica o neurológica potencialmente causante

de demencia, la cual no es considerada como causa de la misma.

- Criterios diagnósticos según el NINCDS-ADRDA²²⁴ para Enfermedad de Alzheimer definitiva.

- 1 - Cumplir los criterios de Enfermedad de Alzheimer probable.
- 2 - Evidencia histopatológica obtenida por biopsia o autopsia.

2.4.2. CORRELACION DIAGNOSTICA CLINICO-HISTOPATOLOGICA.

Los actuales estudios de concordancia entre el diagnóstico mediante criterios clínicos y el histológico definitivo muestran resultados cada vez más satisfactorios, por la mejoría técnica de las pruebas complementarias y por la cada vez más estricta aplicación de los criterios clínicos. Esto se hace casi imprescindible en el estudio de las demencias dado que el diagnóstico de certeza sólo se consigue con el estudio anatomopatológico, y la realización de la biopsia cerebral conlleva morbi-mortalidad no justificable en patologías relativa o totalmente irreversibles y sin alternativas terapéuticas curativas en la actualidad²⁴⁸.

La necesidad de instaurar criterios diagnósticos estrictos parte de la gran variación que existe en los resultados de los estudios disponibles. Los criterios del NINCDS-ADRDA²²⁴ consiguen una sensibilidad del 92% con especificidad del 65% en el diagnóstico clínico de demencia, y con los criterios DSM-III-R¹¹⁸ la sensibilidad se reduce hasta el 76 %, con una especificidad que aumenta hasta el 80%²⁴⁸. En los trabajos publicados sobre la concordancia clinicopatológica el diagnóstico que causa la mayor proporción de errores es la DV, que ha variado no obstante del 31 al 77% según los diversos autores^{249,250}. La sensibilidad clínica en el diagnóstico de DTA ha aumentado de un 68,9% a un 86,8% en los últimos veinte años con el advenimiento de criterios clínicos

más estrictos^{244,245}, aunque aún existen grandes variaciones según se usen unas técnicas complementarias u otras²⁵¹, existiendo gran número de casos mal diagnosticados al realizar confirmación patológica posterior⁷⁷.

En primer lugar debemos dilucidar si las lesiones vasculares evidentes en un paciente con demencia son la causa de su demencia²⁵¹. A pesar de que es uno de los puntos clave actuales para el diagnóstico de DV, en la mayoría de criterios disponibles no se detalla este punto^{119,174,252}. En las nuevas clasificaciones de criterios²³⁷, específicas para DV, se exige que exista evidencia de dos o más ictus isquémicos para el diagnóstico de demencia vascular isquémica, siendo necesario para el de probable demencia vascular la existencia de un infarto con relación temporal con el inicio del deterioro cognitivo.

También surgen problemas prácticos respecto a los criterios clínicos mas usados en la diferenciación entre DTA y DV, la forma de inicio y la evolución clínica. Aunque en la mayoría de pacientes con DTA suele observarse inicio insidioso y evolución progresiva, sólo un 34% de pacientes con DV tienen un comienzo clínico brusco y un curso escalonado, presentándose el cuadro de modo agudo aislado en un 47% y el curso escalonado aislado en un 50%^{253,254}. Igualmente los signos clínicos evidentes en la exploración neurológica que pudieran servir en la diferenciación entre entidades ofrecen resultados no totalmente satisfactorios, ya que pueden aparecer en ambas, sobre todo en estadios tardíos^{221,255,256}, y tienen escaso valor ante un paciente concreto.

Como vemos por lo anteriormente expuesto, existen rasgos clínicos y hallazgos en neuroimagen diferenciadores entre ambas entidades, pero solamente tienen un valor orientativo dentro de un contexto global, dada su gran heterogenicidad y la frecuente presentación de tipos mixtos o intermedios entre las mismas. Es necesario por tanto que se encuentren métodos que mejoren el rendimiento diagnóstico, y que surjan

subclasificaciones dentro de cada grupo de demencias en un afán de encontrar el tipo de deterioro que más se ajusta al patrón clínico de un enfermo determinado. Así se han desarrollado escalas que intentan servir como punto de corte para diferenciar si una demencia es vascular o degenerativa, tanto en la práctica clínica como en trabajos de investigación. La escala de Hachinski¹¹ es uno de los criterios de diagnóstico diferencial más usados :

Inicio brusco	2
Deterioro escalonado en pasos	1
Curso fluctuante	2
Confusión nocturna	1
Relativa preservación de la personalidad	1
Depresión	1
Quejas somáticas	1
Labilidad emocional	1
Historia de hipertensión	1
Historia de accidentes vasculares cerebrales	2
Otros signos de arteriosclerosis	1
Síntomas neurológicos focales	2
Signos neurológicos focales	2

Los pacientes con demencia multi-infarto puntúan con 7 o más puntos, mientras que los dementes con enfermedad de Alzheimer lo hacen con 4 o menos.

Esta escala ha sido ampliamente valorada en diversos estudios^{235,246,257,258}. Chui²⁵⁸ encuentra especificidades entre el 70-80% en la diferenciación de demencia multi-infarto frente a enfermedad de Alzheimer pura, pero muy variables y escasas sensibilidades a la presencia de demencia mixta (17-50%). Fisher en 1991²³⁵ concluye que la escala es sensible para el diagnóstico de DV, pero escasamente para el de DTA, no sirviendo para diferenciar entre DTA, DV y DM, recomendando su uso como criterio adicional. El ítem más específico que encuentra en el diagnóstico de DV es el de "Historia de ictus previos". Por su parte Gold²⁴⁶ encuentra una sensibilidad y especificidad para la escala de Hachinski en el diagnóstico de las DV, DTA, y DM de 43% y 88% respectivamente. Su interesante

estudio de correlación anatomoclínica encuentra una sensibilidad y especificidad por medio de criterios NINCDS-AIREN¹⁷⁴ en el diagnóstico de las DV, DTA, y DM de 58% y 80% respectivamente, y por medio de criterios ADDTC²³⁷ de 63% y 64%. La DM era inconvenientemente clasificada como DV en el 54% de casos con criterios ADDTC, en el 29% con NINCDS-AIREN y en el 18% con la escala de Hachinski. Destaca la escasa sensibilidad de todos los criterios vigentes en el diagnóstico de DV posible, prefiriendo los criterios NINCDS-AIREN a los ADDTC para el diagnóstico de DM.

Por último, en un reciente meta-análisis de estudios verificados patológicamente, Moroney²⁵⁷ obtiene una sensibilidad del 89% y especificidad del 89,3% de la escala de Hachinski en el diagnóstico diferencial de las DTA y DMI, pero al comparar la DMI con la DM, la especificidad baja al 17,2% con sensibilidad del 93,1%, siendo respectivamente de 29,4% y 83,8% entre DM y DTA.

Debido a que la escala de Hachinski no reconoce el concepto de isquemia crónica o de infartos incompletos como parte contribuyente a la demencia, y por no especificar el papel de la neuroimagen en el diagnóstico surgieron modificaciones de la misma, la escala de Rosen, en 1980²⁵⁹, y la de Loeb y Gandolfo¹⁸³, en 1983.

Debido a la baja sensibilidad en el diagnóstico de DV que consiguen los anteriores criterios van a quedar un apreciable número de casos sin diagnosticar.

2.4.3. DIAGNÓSTICO PSICOMÉTRICO.

Desde que en 1945²⁶⁰ Lynn usara por vez primera las mediciones psicométricas para cuantificar el deterioro y evaluar el estado mental de un paciente, se han intentado validar múltiples baterías de exploración neuropsicológica. Para evitar las principales

limitaciones de las mismas, derivadas sobre todo del nivel intelectual, el grado de escolarización, la edad y la situación afectiva del paciente²⁶¹, se han desarrollado múltiples protocolos. El más difundido es el ya mencionado Mini-Mental State Examination (MMSE)¹¹⁵, que cuenta como principales ventajas su elevada fiabilidad interexaminador y tras repeticiones sucesivas del test, pero que por su porcentaje de falsos negativos no debe ser utilizado como elemento diagnóstico aislado. Comparado con criterios DSM-III, su especificidad es entre el 82 y 92% y su sensibilidad entre el 81 y 100%²⁶², para un punto de corte de 23-24 puntos. Tiene buena fiabilidad aunque existan variaciones en la demografía, edad del sujeto, nivel educacional, raza, y lugar dónde se realiza el estudio²⁶³.

En España existe desde 1979 una versión del MMSE, denominada Miniexamen Cognitivo (MEC)¹¹⁷, que cuenta con eficacia similar y muy extendido uso, y recientemente se ha validado como instrumento en el screening de demencia una versión ampliada del MMSE a 37 items²⁶⁴.

También existen escalas que evalúan el deterioro cognitivo basándose en la capacidad del sujeto para realizar las actividades de la vida diaria, de entre las cuales la más extendida en su uso es la escala de Blessed²⁶⁵, que cuantifica la severidad de la incapacidad del sujeto para realizar una vida independiente desde el punto de vista funcional. Esta escala es la que ha logrado una mejor correlación con los cambios histológicos en la DTA.

La utilización de los instrumentos de exploración como las escalas Clinical Dementia Rating (CDR)²⁶⁶ o similares permiten clasificar el deterioro cognitivo en leve, moderado o severo. La CDR clasifica la severidad del deterioro según el defecto cognitivo y las actividades de la vida diaria del sujeto, de manera que suma los resultados de los dos grandes tipos de escalas descritas anteriormente, MMSE y escala de Blessed.

Otro gran grupo de instrumentos de valoración neuropsicológica, son las grandes entrevistas estructuradas. Pretenden sistematizar y estandarizar la historia clínica y la exploración neurológica, por lo que tienen la ventaja de valorar a todos los pacientes con los mismos criterios, pero también el inconveniente de perder la riqueza de matices que tiene una historia clínica detallada. Las más utilizadas son "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" (CERAD)²⁶⁷, "Alzheimer's Disease Assessment Scale" (ADAS), "Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination" (CAMDEX)²⁶⁸, y "Geriatric Mental State" (GMS)²⁶⁹. En nuestro medio una de las más difundidas es el CAMDEX, del que existe una adaptación española realizada por López-Pousa²⁷⁰. Se compone de historia clínica, exploración neuropsicológica o CAMCOG, exploración neurológica y entrevista estructurada con un informador. La CAMCOG tiene una especificidad del 92% y una sensibilidad del 79% para en un punto de corte 69/70, para el diagnóstico de demencia comparado con el diagnóstico clínico DSM-III²⁷¹.

Para tener en cuenta la enorme variación que causan sobre las valoraciones neuropsicológicas los trastornos del ánimo, personalidad y comportamiento, se han diseñado escalas específicas para valorarlas, de entre las cuales las más utilizadas son la escala de depresión de Hamilton²⁷² y la escala de depresión geriátrica de Yasevage²⁷³.

Como vemos, a pesar del extenso repertorio de criterios clínicos, baterías neuropsicológicas y pruebas complementarias con que contamos en la actualidad para el diagnóstico diferencial de las demencias, la gran diversidad y heterogeneidad de estos cuadros clínicos ha hecho insuficientes los medios disponibles, por lo que se impone la necesidad de encontrar medios diagnósticos adicionales que permitan efectuar la diferenciación de las entidades concretas con una sensibilidad y especificidad adecuadas, y que no añadan grandes costes económicos ni dificultades a los protocolos ya existentes.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Encontrar parámetros hemodinámicos y de resistencia vascular periférica por sonografía Doppler transcraneal válidos para diferenciar entre las demencias de origen vascular y las demencias de origen degenerativo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1- Valorar si el Rango de Vasodilatación Máxima (RVM) y el Índice de Apnea (IA), como medidas de vasorreactividad cerebral, son parámetros útiles en el diagnóstico diferencial de las demencias Vascular, Tipo Alzheimer y Mixta.
- 2- Valorar si los Índices de Resistencia vascular periférica, Índice de Pulsatilidad (IP) y Rango de Pulsatilidad efectivo (RPE), son parámetros útiles en el diagnóstico diferencial de las demencias Vascular, Tipo Alzheimer y Mixta.
- 3- Estudiar la sensibilidad y especificidad de RVM, IA, IP y RPE en el diagnóstico diferencial de las demencias Vascular, Tipo Alzheimer y Mixta frente al diagnóstico clínico (“Estándar de Oro” actual).
- 4- Estudiar la relación entre los factores de riesgo vascular, las lesiones vasculares cerebrales por neuroimagen, los índices de resistencia vascular periférica y la vasorreactividad cerebral, en las demencias Vascular, Tipo Alzheimer y Mixta.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. AMBITO DEL ESTUDIO Y MUESTREO

Se realizó un estudio prospectivo sobre los datos obtenidos con consentimiento verbal de un total de 130 sujetos de raza caucásica desde la consulta hospitalaria de las Unidades de Memoria y Patología Cerebrovascular del Servicio de Neurología del Hospital Clínico de San Carlos, de Madrid. Dicho centro cuenta con un área centralizada, en concreto el Área 7 del INSALUD de Madrid, lo que facilita la derivación de enfermos desde la consulta ambulatoria hasta las unidades especializadas mencionadas, evita pérdidas de pacientes y por tanto sesgo en el muestreo.

De este modo, se reclutaron en la consulta ambulatoria por orden de incidencia todos los enfermos con sospecha de demencia valorados entre el 1-1-1994 y el 31 de Diciembre de 1995.

De entre los mismos, rechazaron colaborar en el estudio 33 sujetos. Se desestimaron además otros 28 enfermos por la imposibilidad de colaboración adecuada para la realización de los test de vasorreactividad debido a la gravedad de sus cuadros clínicos o a otros factores comportamentales o anatómicos.

Se obtuvieron sujetos controles principalmente entre los familiares de los pacientes con edades en el rango de la muestra, y entre otros pacientes de diversas unidades del Servicio de Neurología sin patología vascular cerebral sospechada y que no tuvieran más de dos factores de riesgo vascular, o más de uno en caso de que este fuera diabetes mellitus.

Descartados 4 pacientes en que no se pudo realizar el DTC por ausencia de ventana acústica bilateral, se realizó el estudio en un total de 130 sujetos (62 mujeres, 68 varones, con edad media $69,37 \pm 8,65$ años; rango 39-93 años). En 5 pacientes evaluados por DTC sólo se consiguió insonar un lado por ausencia de ventana acústica adecuada en el otro. En 1 paciente

sólo se insonó un lado por mala colaboración al efectuar el segundo. En dos pacientes se rechazó el estudio en uno de los lados por estenosis carotídea mayor del 50% del mismo. Por ello, el estudio se efectuó en un total de 252 vasos.

4.2. GRUPOS DE ESTUDIO

El total de sujetos restante se dividió en 5 grupos :

- 1- Grupo I, usados como controles, 63 vasos obtenidos de 32 sujetos de edades comprendidas dentro de la media del resto de la muestra (19 mujeres, 13 varones, edad media $67,22 \pm 8,66$ años; rango 52-93 años), sin historia ni evidencia neurológica de lesiones vasculares extra o intracraneales, sin alteraciones de memoria en la anamnesis, con puntuación mayor de 28 en el MEC y que puntuaron con 4 o menos puntos en la escala de isquemia de Hachinski.
- 2- Grupo II, 73 vasos obtenidos de 37 pacientes diagnosticados de Demencia Tipo Alzheimer (DTA) (24 mujeres, 13 varones, edad media $70,49 \pm 7,00$ años; rango 54-81 años).
- 3- Grupo III, 58 vasos obtenidos de 31 pacientes diagnosticados de Demencia Vascular (DV) (8 mujeres, 23 varones, edad media $71,71 \pm 7,35$ años; rango 58-86 años).
- 4- Grupo IV, 41 vasos obtenidos de 21 pacientes diagnosticados de Demencia Mixta (DM) (9 mujeres, 12 varones, edad media $68,67 \pm 10,77$ años; rango 48-81 años).
- 5- Grupo V, 17 vasos obtenidos de 9 sujetos que consultaron por pérdida de memoria aislada, pero sin deterioro cognitivo en la exploración neuropsicológica, y con patología vascular cerebral evidente por historia clínica y en pruebas de neuroimagen. En adelante nombraremos a este grupo como Pacientes Vasculares sin deterioro (VsinD) (3 mujeres, 6 varones, edad media $65,44 \pm 11,71$ años; rango 39-77 años).

4.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Entre los pacientes seleccionados se realizó el protocolo para el diagnóstico de demencia, seguido del estudio DTC. En una segunda fase se procedió al estudio neuropsicológico y complementario para el diagnóstico diferencial de las distintas entidades nosológicas causantes de deterioro cognitivo.

4.3.1. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA.

El diagnóstico de demencia fue establecido clínicamente de acuerdo a los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edition 3th-Revised (DSM-III-R)¹¹⁸ and 4th, (DSM-IV)¹¹⁹, asistidos por test neuropsicológicos. La clasificación apropiada del tipo de demencia como DTA, DV o DM se basó en los criterios DSM-III-R y DSM-IV, la escala de isquemia de Hachinski¹¹ y los hallazgos de TAC craneal (86 pacientes), IRM (28 pacientes) y SPECT cerebral (63 pacientes). Los pacientes clasificados como DTA cumplieron adicionalmente los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke-ADRDA (NINCDS-ADRDA)²²⁴ para probable DTA. Los pacientes clasificados como DV cumplieron adicionalmente los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke-AIREN (NINDS-AIREN)¹⁷⁴ para DV probable o posible. El diagnóstico de DTA se realizó ante una puntuación en la escala de Hachinski igual o menor de 4, la no existencia de infartos cerebrales corticales, ni de más de una imagen lacunar subcortical de tamaño menor de 1,5 cm en TAC y/o IRM, y un patrón compatible en SPECT. Las lesiones de sustancia blanca periventricular se consideraron como no específicas y de algún modo compatibles tanto con DTA como con DV y DM^{15,16}. El diagnóstico de DV probable se

realizó ante una escala de Hachinski de más o igual a 7 puntos, y la existencia de al menos 2 o más lesiones lacunares o infartos corticales en TAC o IRM, junto a un patrón compatible en SPECT. El diagnóstico de DV posible se realizó ante una escala de isquemia de Hachinski de 7 o más puntos, y un patrón compatible en SPECT. El diagnóstico de DM se realizó ante una historia clínica de deterioro de inicio solapado y evolución progresiva, apoyado por los hallazgos de TAC o IRM, junto a un patrón compatible con DV en SPECT^{235,236,239,240}. No se excluyó a ningún paciente con DM por su puntuación en la escala de Hachinski. Los pacientes que entraron a formar parte del grupo V (VsinD) reunieron criterios clínicos de historia de ictus isquémicos, con datos en la anamnesis de alteración de memoria aislada, sin evidencia de otras alteraciones neuropsicológicas en el protocolo descrito, con un MEC de más de 28 puntos, una escala de isquemia de Hachinski de 5 o más puntos, y apoyado por los hallazgos de neuroimagen y SPECT.

Según lo anterior, se realizó un protocolo estandarizado a todos los pacientes con sospecha de deterioro cognitivo, que constó de tres fases :

1. Diagnóstico del grado de demencia, mediante las siguientes evaluaciones :

- Miniexamen cognoscitivo (MEC).
- Escala de isquemia de Hachinski.
- Escala de demencia de Blessed²⁷¹.
- Batería neuropsicológica estandarizada, utilizada y validada en el estudio FIS 93/0898PI, proyecto “Estudio Multicéntrico de casos incidentes de demencia en España”²⁷⁴.
- Escala de Hamilton²⁷² para evaluación de depresión.

2. Exclusión de demencias secundarias mediante los siguientes exámenes complementarios :

- Sistemático de sangre y orina.
- Bioquímica básica con Gamma-Glutaril-Transpeptidasa.

- Hormonemia tiroidea.
 - Serología luética.
 - Vitamina B12 y ácido fólico séricos.
 - Electrocardiograma.
 - Radiología simple de tórax.
 - TAC craneal.
3. Se efectuó Eco-Doppler de troncos supraaórticos a todos los pacientes y sujetos del grupo V (VsinD).
 4. Se efectuó Ecocardiograma transtorácico a todos los pacientes con arritmias potencialmente cardioembolígenas.
 5. A los sujetos controles y del grupo V se realizaron historia clínica y anamnesis sobre factores de riesgo vascular y enfermedades cardiovasculares, y escala de isquemia de Hachinski.
 6. A los sujetos del grupo V (VsinD) se realizó TAC craneal.
 7. Para apoyo diagnóstico se realizó SPECT cerebral y/o IRM craneal en los casos en que se consideró necesario.

4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1- Se excluyeron con los test de laboratorio adecuados otras etiologías de demencia, como demencias por enfermedades metabólicas, endocrinológicas, inflamatorias, infecciosas, renales y hepáticas.
- 2- Se excluyeron por anamnesis y pruebas de laboratorio los pacientes con antecedentes de ingesta de tóxicos y abuso de alcohol.

- 3- Se excluyeron los pacientes de los grupos I y II con antecedentes de ictus cerebral previo.
Se excluyeron los sujetos controles con más de dos factores de riesgo vascular, o más de uno si éste era Diabetes Mellitus. Se excluyeron los pacientes del grupo II (DTA) que tuvieran más de tres factores de riesgo vascular.
- 4- Se excluyeron los sujetos del grupo I (controles) y los pacientes del grupo II (DTA) con más de 4 puntos en la escala de Hachinski. Se excluyeron los pacientes del grupo III (DV) con puntuación en la escala de Hachinski de menos de 7.
- 5- Se excluyeron los sujetos con enfermedades respiratorias.
- 6- Se excluyeron los sujetos con cambios significativos en la presión arterial o la frecuencia cardíaca durante la realización de los test de vasorreactividad. Se consideraron significativas variaciones de presión arterial sistólica o diastólica mayores de 20 mmHg, y de frecuencia cardíaca mayores de 30 latidos por minuto.
- 7- Se excluyeron los sujetos o pacientes con valores de hematocrito mayores de 55%.
- 8- Se excluyeron los pacientes de los grupos III (DV), IV (DM) y V(VsinD) que tuvieran estenosis carotideas hemodinámicamente significativas (mayores del 50%) en estudio Doppler de Troncos supraaórticos.
- 9- Estenosis de arterias intracraneales fueron descartadas por DTC.
- 10- Embolismos cardiogénicos fueron descartados como causa de pequeños infartos por ecocardiografía en pacientes con arritmias potencialmente cardioembolígenas.

Fueron rechazados por dichos criterios de exclusión un total de 37 sujetos.

4.3.3. REALIZACION DEL DTC Y DEL TEST DE VASORREACTIVIDAD CEREBRAL.

Para minimizar la variabilidad relacionada con el explorador, todos los estudios

DTC fueron realizados prospectivamente por un único examinador, el autor de esta Tesis Doctoral, y sin conocimiento previo del grupo al que pertenecía el sujeto.

Las velocidades de flujo sanguíneo intracraneal se determinaron a nivel de la arteria cerebral media (ACM) con un emisor de ultrasonido pulsado equipado con una sonda de 2-MHz (modelo TC 2-64, EME Eden Medizin Elektronik, FRG). Se insonaron a través de la ventana temporal ambas ACM a una profundidad entre 50 y 55 mm. La posición de la sonda, y por tanto el ángulo de insonación, se ajustó hasta obtener una señal máxima, y se mantuvo constante durante la realización de los test en cada paciente mediante una fijación en casco cefálico.

Debido a una insuficiente razón señal-ruido, la insonación transtemporal se restringió a un sólo lado en 5 sujetos. Fueron estudiados un total de 252 vasos.

Se obtienen de modo automático en la pantalla del DTC los siguientes parámetros :

- La velocidad media de flujo (V_{acm}).
- El Índice de Pulsatilidad (IP)

$$IP = \frac{V \text{ sistólica} - V \text{ diastólica}}{V \text{ media}}.$$

Se realizó el test en las siguientes condiciones :

- A. En reposo.
- B. Tras 1 minuto de hiperventilación estandarizada.
- C. Tras una apnea lo más prolongada posible. Se consideraron admisibles tiempos de apnea de más de 20 segundos.
- D. Tras respiración del sujeto en un circuito cerrado durante 5 minutos.

En primer lugar el sujeto permanece en decúbito supino hasta que se obtiene una

velocidad de flujo y frecuencia cardiaca estables. La media de las velocidades durante 4 segundos aparece determinada en la pantalla del DTC. La V_{acm} fue tomada como la media de tres lecturas realizadas durante 30 segundos. Después los sujetos hiperventilan durante un minuto de modo que realicen entre 40 y 70 respiraciones, determinándose la menor V_{acm} encontrada.

Tras ello, los sujetos descansan durante 5 minutos, ya que los cambios en la velocidad en la ACM debidos a hiperventilación pueden persistir hasta 5 minutos después de cesar la misma⁷².

Tras instruir a los individuos a retener el aire en sus pulmones después de una inspiración normal, se realiza un apnea lo más prolongada que sea posible. Se determina inmediatamente al final de la misma la V_{acm} y el tiempo en segundos del periodo realizado. Este test se repite tras un descanso de 5 minutos, escogiéndose la mayor de las velocidades obtenidas.

Tras ello se hace respirar al sujeto en un circuito cerrado de aire, de modo que durante 5 minutos respira su propio aire expirado. Se determina al final de dicho periodo la V_{acm} tres veces durante 30 segundos, escogiéndose la mayor de las obtenidas.

Se calculan también :

- El Rango de Pulsatilidad Efectiva (RPE)⁹⁸:

$$RPE = V_{media} - (V_{sistólica} - V_{diastólica}).$$

- El Rango de Vasodilatación máxima (RVM)⁶⁵:

$$RVM = 100 \times \frac{V_{acm}[apnea] - V_{acm}[hiperventilación]}{V_{acm}[reposo]} \text{ (en \%)}.$$

- El Índice de apnea (IA)⁷²:

$$IA = \frac{V_{acm}[apnea] - V_{acm}[reposo]}{\text{Tiempo de apnea en segundos}}.$$

La presión arterial se determinó después de cada test para excluir los individuos que tuvieran variaciones significativas de la misma²⁷⁵.

Dado que la relación entre la presión arterial de dióxido de carbono (paCO₂) y el flujo sanguíneo cerebral es virtualmente lineal dentro de los límites fisiológicos de paCO₂⁶³, se han validado varios métodos para inducir variaciones en la paCO₂, entre ellos la inhalación de CO₂, la administración de acetazolamida y el test de apnea^{65,72,73}. Este último tiene la ventaja de no requerir fuente de producción de CO₂ ni medios para medir la concentración de CO₂. Como la mayoría de aparatos DTC son portátiles, es fácilmente realizable a la cabecera del enfermo y además la tolerancia por el paciente suele ser excelente. Ya que la realización de la apnea requiere una aceptable colaboración del sujeto, se excluyeron del estudio los pacientes que no pudieron retener la respiración adecuadamente tras un periodo de aprendizaje. La apnea se efectuó tras una inspiración normal para evitar el fenómeno de Valsalva que se produce tras suspender la respiración después de una inspiración forzada, lo cual induce una caída en la velocidad sanguínea en arteria cerebral media que retrasa el incremento de velocidad producido por la hipercapnia⁷².

Al igual que Markus⁷² y Ringelstein⁶⁵ se ha usado el porcentaje de variación de la V_{acm} medido por el Rango de Vasodilatación Máxima (RVM) para reducir el sesgo en favor de valores de V_{acm} en reposo altos o bajos y para hacer el método mas comparable con el de inhalación de CO₂ al 5%.

No se encontró justificado realizar gasometría arterial para estimar la paCO_2 en la población de estudio para correlacionar los incrementos de la paCO_2 con la duración de la apnea, ya que varios trabajos^{72,276,277} han mostrado que el incremento en la paCO_2 es proporcional a la duración de la apnea siempre y cuando la duración de esta se mantenga entre 20 y 111 segundos, y, dado que el tiempo de apnea en los grupos de sujetos del estudio fue similar al de los trabajos mencionados, parece razonable esperar que el aumento de paCO_2 también lo fuera. Además, para minimizar diferencias en la duración de la apnea entre los distintos individuos, se usó el Índice de Apnea (IA)⁷².

Para evitar la influencia de la edad y el sexo en las velocidades de flujo^{63,103,104} se dividieron los grupos de estudio según estos criterios, y se compararon con controles de edad y sexos similares.

4.4. VARIABLES A ESTUDIO

4.4.1. DEFINICION DE LAS VARIABLES

Se consideraron como factores de riesgo vascular la historia de ictus isquémico previo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, consumo de alcohol, tabaquismo y arritmias cardíacas. Se consideró como Hipertensión arterial el antecedente en la historia clínica del registro en dos tomas en dos ocasiones separadas de una cifra de tensión arterial diastólica por encima de 90 mmHg, y/o sistólica por encima de 140 mmHg. Se consideró como Diabetes Mellitus el antecedente en la historia clínica de la determinación de una concentración de glucosa en plasma en una muestra de sangre venosa mayor de 140 mg./dl, en al menos dos determinaciones separadas. En casos dudosos o en hiperglucemias menores a 140 mg./dl repetidas, se consideró el antecedente de Diabetes

Mellitus tras la ingesta de 75 gr. de glucosa oral, si se evidenciaba una concentración en plasma de glucosa en una muestra de sangre venosa mayor de 200 mg./dl a las dos horas, o por lo menos en otra ocasión durante las dos horas que dura el test. Se consideró el antecedente de hipercolesterolemia si existían en la historia clínica dos determinaciones de cifras de colesterol total iguales o mayores a 200 mg./dl.

Se consideró el TAC o la IRM como normales cuando no aparecían lesiones compatibles con infartos o lagunas cerebrales, ni lesiones de sustancia blanca periventricular.

Se consideraron infartos cerebrales las lesiones hipodensas en el TAC craneal o hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en T2 y en densidad protónica en IRM, de más de 2 cm. de diámetro²⁷⁸, bien delimitadas o extendidas a cortex y que seguían un territorio vascular específico²⁷⁵. Se consideraron lagunas cerebrales las lesiones hipodensas en el TAC craneal o hipointensas en secuencias T1 en IRM, de entre 1,5 a 2 cm. de diámetro²⁷⁸.

Se consideraron lesiones de sustancia blanca periventricular las lesiones hipodensas en TAC craneal o hiperintensas en secuencia T2 de IRM, mal definidas, parcheadas, difusas, y localizadas en sustancia blanca, separadas de los ventrículos, sin cambios locales ventriculares o de surcos adyacentes²⁷⁹⁻²⁸⁴. Un mínimo borde hipodenso en TAC o hiperintenso en T2 en IRM alrededor de los cuernos frontales de los ventrículos no se consideró anormal²⁸⁰. Teniendo en cuenta la gran diversidad de criterios existente para graduar la leucoaraiosis por su intensidad y por las regiones anatómicas afectas²⁷⁹⁻²⁸⁴, establecimos los siguientes grados en la misma :

- Grado 1 : Periventricular apical fina : Se consideró como tal la existencia de leucoaraiosis alrededor de los cuernos frontales ventriculares con 2 o menos mm. de

grosor.

- Grado 2 : Periventricular apical gruesa : De iguales características al anterior, pero con más de 2 mm. de grosor.
- Grado 3 : Periventricular en banda fina : Se consideró como tal la existencia de leucoaraiosis alrededor de la mayoría de la periferia ventricular con 2 o menos mm. de grosor.
- Grado 4 : Periventricular en banda gruesa: De iguales características al anterior, pero con más de 2 mm. de grosor.
- Grado 5 : Lesiones difusas de centros semiovais : Se consideró como tal la existencia de leucoaraiosis parcheada o confluyente, en centros semiovais y corona radiata.

Se consideró atrofia cerebral la disminución de volumen del parénquima cerebral²⁸⁵, valorada por TAC o IRM craneales como aumento de los ventrículos laterales, tercero, cuarto, de las cisternas basales o de los surcos corticales. Actualmente existen diversos métodos de análisis cuantitativo para medir la atrofia cerebral^{286,287}, pero aunque aportan alta objetividad métrica, muestran escasa utilidad en la práctica clínica habitual y exigen complicados sistemas informáticos. Por ello, establecimos los siguientes grados subjetivos de atrofia cerebral :

- Grado leve : Aumento leve del tamaño ventricular y/o de los surcos corticales.
- Grado moderado : Aumento moderado o severo del tamaño ventricular y/o de los surcos corticales.
- Grado severo : Aumento moderado-severo del tamaño ventricular y/o de los surcos corticales y aumento de cisternas perimesencefálicas.

Las **variables cualitativas, cuantitativas, independientes y dependientes** se exponen en las Tablas I, II, III y IV.

4.4.2. UNIDADES DE MEDIDA DE LAS VARIABLES

La edad se mide en años. El tiempo de evolución se mide en meses. La V_{acm} se mide en centímetros por segundo. El IP y el RPE se miden en unidades. El RVM se mide en porcentaje (%) sobre 100. El IA se mide en porcentaje sobre la unidad. El tiempo de apnea se mide en segundos.

4.4.3. METODO PARA MEDIR LAS VARIABLES

La V_{acm} , las velocidades picosistólica y diastólica, y el IP se visualizan directamente en la pantalla del pulsómetro Doppler Transcraneal. El RVM, el IA y el RPE se calculan con las fórmulas descritas en el epígrafe 4.2.3.

4.5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal, con 5 poblaciones de sujetos de estudio, ciego e independiente en la valoración de las pruebas, con un espectro de enfermedad amplio.

TABLA I: Variables cualitativas.

Sexo

Antecedente de Hipertensión arterial

Antecedente de Diabetes Mellitus

Antecedente de Hipercolesterolemia

Antecedente de consumo de alcohol

Antecedente de consumo de tabaco

Antecedente de arritmia cardiaca

Grupo de estudio (control, o diagnostico de demencia tipo

Alzheimer, Vascular, Mixta o Vascular sin deterioro)

TAC craneal normal o patológico

IRM craneal normal o patológica

Existencia en TAC o IRM de leucoaraiosis

Existencia en TAC o IRM de 1 o más de 1 infartos

Existencia en TAC o IRM de 1 o más de 1 lagunas

Existencia en TAC o IRM de atrofia cerebral

Ausencia de factores de riesgo vascular, o concurrencia de 1 o 2 factores de riesgo vascular, o más de 2

Puntuación en la escala de Hachinski con 4 o menos puntos, de 5 a 6, o 7 o más puntos

Puntuación en el MEC con 9 o menos puntos, de 10 a 19 puntos, de 20 a 27 puntos, o de 28 o más puntos

Edad menor o igual a 59, o entre 60 y 79, o mayor o igual a 80

Grado de demencia DSM-IV¹¹⁹

TAC= Tomografía axial computadorizada ; IRM= imagen por Resonancia Magnética ; DSM-IV= clasificación del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition ; MEC= Miniexamen cognitivo de Lobo et al¹¹⁷.

TABLA II : Variables cuantitativas.

Edad

Tiempo de evolución de la demencia

V_{acm} en reposo

V_{acm} en hiperventilación

V_{acm} tras apnea

V_{acm} tras respiración en circuito cerrado

IP en reposo

IP en hiperventilación

IP tras apnea

IP tras respiración en circuito cerrado

RPE en reposo

RPE en hiperventilación

RPE tras apnea

RPE tras respiración en circuito cerrado

RVM tras apnea

RVM tras respiración en circuito cerrado

IA

Grado de demencia DSM-IV¹¹⁹

Puntuación en el MEC¹¹⁷

Puntuación en la escala de Hachinski¹¹

V_{acm} = Velocidad media en porción M1 de arteria cerebral media ; IP= Índice de pulsatilidad ; RPE= Rango de pulsatilidad efectivo ; RVM= Rango de vasodilatación máxima ; IA= Índice de apnea ; DSM-IV= clasificación del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition ; MEC= Miniexamen cognitivo de Lobo et al¹¹⁷.

TABLA III: Variables independientes.

Sexo

Edad

Tiempo de evolución de la demencia

Antecedente de Hipertensión arterial

Antecedente de Diabetes Mellitus

Antecedente de Hipercolesterolemia

Antecedente de consumo de alcohol

Antecedente de consumo de tabaco

Antecedente de arritmia cardiaca

Grupo de estudio (control o diagnostico de demencia tipo

Alzheimer, Vascular, Mixta o Vascular sin deterioro)

TAC craneal normal o patológico

IRM craneal normal o patológica

Existencia en TAC o IRM de leucoaraiosis, en grados :

Periventricular apical fina

Periventricular apical gruesa

Periventricular en banda fina

Periventricular en banda gruesa

Lesiones difusas de centros semiovais

Existencia en TAC o IRM de infartos o lagunas, en grados :

Unicos

Múltiples

Existencia en TAC o IRM de atrofia cerebral, en grados :

Leve

Moderada

Severa

Grado de demencia DSM-IV¹¹⁹

Puntuación en el MEC¹¹⁷

Puntuación en la escala de Hachinski¹¹

TAC= Tomografía axial computadorizada ; IRM= imagen por Resonancia Magnética ; DSM-IV= clasificación del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition ; MEC= Miniexamen cognitivo de Lobo et al.

TABLA IV : Variables dependientes.

V_{acm} en reposo

V_{acm} en hiperventilación

V_{acm} tras apnea

V_{acm} tras respiración en circuito cerrado

IP en reposo

IP en hiperventilación

IP tras apnea

IP tras respiración en circuito cerrado

RPE en reposo

RPE en hiperventilación

RPE tras apnea

RPE tras respiración en circuito cerrado

RVM tras apnea

RVM tras respiración en circuito cerrado

IA

V_{acm} = Velocidad media en porción M1 de arteria cerebral media ; IP= Índice de pulsatilidad ; RPE= Rango de pulsatilidad efectivo ; RVM= Rango de vasodilatación máxima ; IA= Índice de apnea.

4.6. ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media e intervalo de confianza al 95% (IC95%). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos (test de Kolmogorv-Smirnov).

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Se estimó la odds ratio junto a su intervalo de confianza al 95% según el

método de Cornfield.

Se estimaron las curvas de rendimiento diagnóstico (COR) para determinar el punto discriminativo (máxima sensibilidad y máxima especificidad) de las variables dependientes y la pertenencia al grupo de estudio. Se calcularon los índices de validez: sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad positivo y negativo. Se compararon las curvas COR por métodos no paramétricos. En todos los casos se calcula el intervalo de confianza al 95%. Se estratifica por grupos de sujetos.

Se analizó el comportamiento de la variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la variancia (ANOVA). Mediante esta técnica se han evaluado las diferencias de medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones.

Para el análisis entre pares de variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se determinó el contraste de hipótesis nula de que el coeficiente es igual a 0. Cuando la relación era lineal, se ajustó un modelo de regresión múltiple. La estimación de parámetros se calculó mediante el método de mínimos cuadrados. Se presentan los beta (β) ajustados y sus IC 95%.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error alfa (α) menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows v. 7.5.

4.7. CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES

Se obtuvo un consentimiento informado verbal a los pacientes y sujetos de estudio. Se han respetado las consideraciones éticas y legales de la declaración de Helsinki en la investigación en humanos. Se mantuvo la confidencialidad de los datos de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92, 29 de Octubre de 1992, sobre la regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, BOE 30 de Octubre de 1992).

5. RESULTADOS

5.1. ASPECTOS GENERALES

Se muestran en primer lugar los resultados descriptivos demográficos (Tabla V).

TABLA V : Datos demográficos de los 130 sujetos de los grupos de estudio.

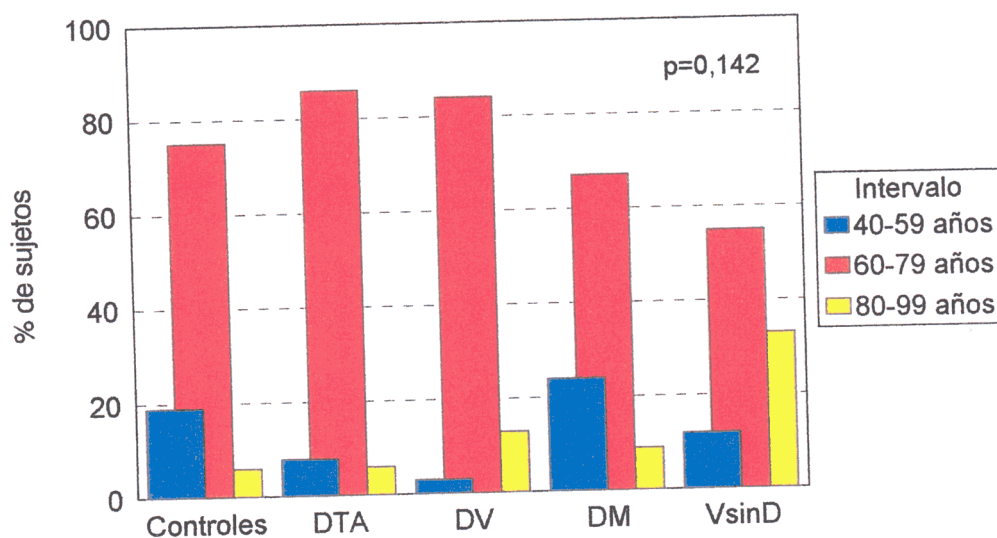
Grupos	I(Control) n=32	II(DTA) n=37	III(DV) n=31	IV(DM) n=21	V(VsinD) n=9
Edad (años)*	67,22(8,66)	70,49(7,00)	71,71(7,35)	68,67(10,77)	65,44(11,71)
Rango (años)**	52-93	54-81	58-86	48-81	39-77
IC 95%	65,07-69,37	68,88-72,10	70,27-73,92	65,35-71,98	62,19-70,92
Sexo(%)***	13(40,6)	13(35,1)	23(74,2)	12(57,1)	6(66,7)
HTA (%)	15(46,9)	10(27,0)	20(64,5)	8(38,1)	6(66,7)
DIAB (%)	2(6,2)	3(8,1)	9(29,0)	7(33,3)	0(0)
HIPERCOL (%)	6(18,7)	5(13,5)	7(22,6)	7(33,3)	1(11,1)
ALCOHOL (%)	0(0)	1(2,7)	4(12,9)	2(9,5)	1(11,1)
TABAQ (%)	3(9,4)	4(10,8)	10(32,2)	7(33,3)	4(44,4)
ARRITMIA (%)	1(3,1)	0(0)	3(9,7)	2(9,5)	0(0)

* Media (Desviación Estándar) ; ** Rango de edad ; *** Número y (%) de varones ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia ; HTA= Antecedentes de Hipertensión arterial ; DIAB= Antecedentes de Diabetes Mellitus ; HIPERCOL= Antecedente de Hipercolesterolemia ; ALCOHOL= Antecedente de consumo de alcohol ; TABAQ= Antecedentes de tabaquismo ; ARRITMIA= Antecedente de arritmia cardiogénica.

No se encontró diferencia significativa ($p= 0,142$) entre las edades medias de los grupos de estudio. La Figura 1 muestra la distribución por edades de los grupos de estudio.

En el grupo I (Controles) 11 sujetos (34,4%) no tenían factores de riesgo vascular, presentando 15 sujetos (46,9) 1 factor, y 6 (18,7%) 2 factores. En el grupo II (DTA) 21 pacientes (56,7%) no tenían factores de riesgo vascular, 10 (27,0) tenían 1 factor, 5 (13,5%) tenían 2 factores, y 1 (2,7%) tenía 3 factores. En el grupo III (DV) 6 pacientes (19,3%) no tenían factores de riesgo vascular, 7 (22,6) tenían 1 factor, 10 (32,2%) tenían 2

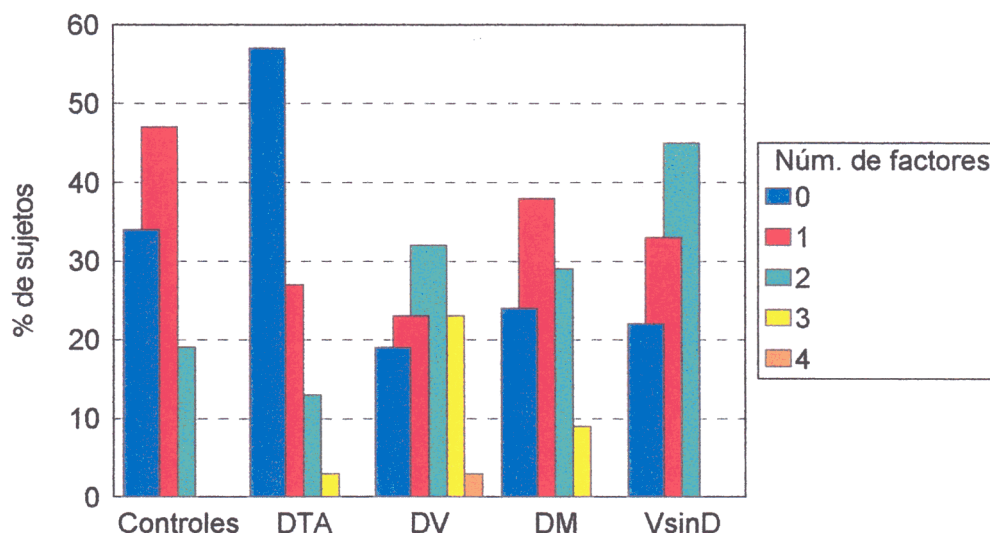
factores, 7 (22,6%) tenían 3 factores, y 1 (3,2%) tenía 4 factores. En el grupo IV (DM) 5 pacientes (23,8%) no tenían factores de riesgo vascular, 8 (38,1) tenían 1 factor, 6 (28,6%) tenían 2 factores, y 2 (9,5%) tenían 3 factores. En el grupo V (VsinD) 2 sujetos (22,2%) no tenían factores de riesgo vascular, 3 (33,3) tenían 1 factor, y 4 (44,4%) tenían 2 factores. La Figura 2 muestra el número de factores de riesgo vascular en cada uno de los grupos de estudio.



DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 1 : Distribución por intervalos de edad de cada uno de los grupos de estudio.

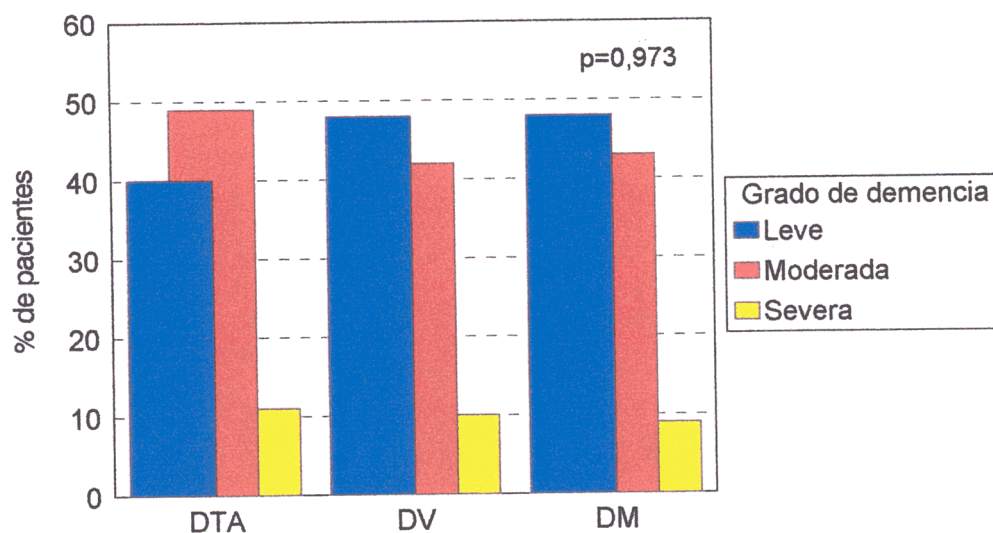
Según los criterios DSM-IV, NINDS-ADRDA y CDR, en el grupo II (DTA) la demencia fue leve en 15 pacientes (40,5%), moderada en 18 (48,6%) y severa en 4 (10,8%). En el grupo III (DV), fue leve en 15 (48,4%), moderada en 13 (41,9%) y severa en 3 (9,7%). En el grupo IV (DM) la demencia fue leve en 10 pacientes (47,6%), moderada en 9 (42,8%) y severa en 2 (9,5%). No se encontraron diferencias significativas ($p=0,973$) entre los grupos II (DTA), III (DV) y IV (DM) según el grado de demencia valorado con criterios DSM-IV, NINDS-ADRDA y CDR (Figura 3).



DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

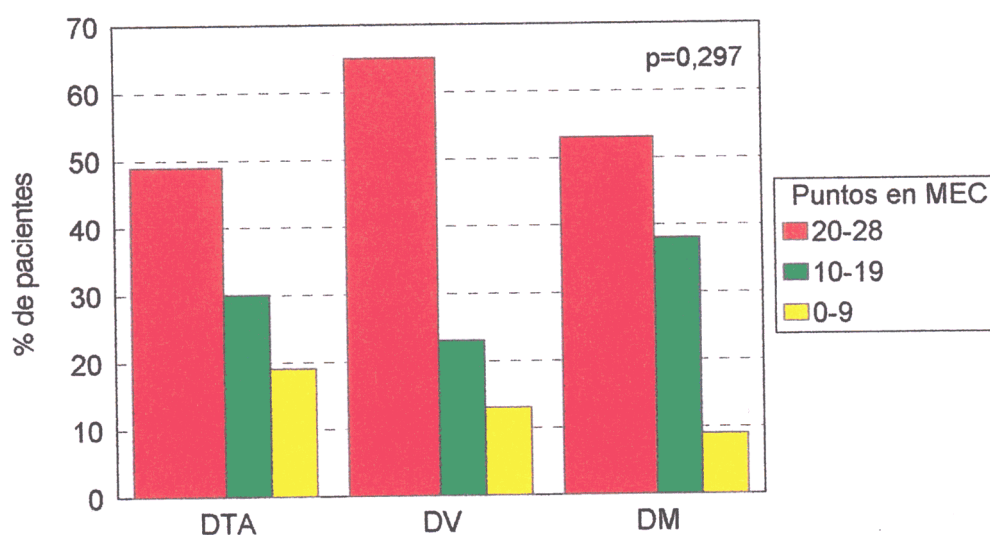
FIGURA 2: Distribución según el número de factores de riesgo vascular.

Todos los sujetos de los grupos I y V (100%) puntuaron con 28 o más puntos en el Miniexamen Cognitivo (MEC). Dentro del grupo II, 2 pacientes (5,4%) tenían un MEC de 28 puntos, con datos evidentes de deterioro según criterios DSM-IV, 17 (45,9%) tenían un MEC de 20 a 27 puntos, 11 (29,7%) de 10 a 19 puntos, y 7 (18,9%) de 0 a 9 puntos. Dentro del grupo III, 7 (22,6%) pacientes tenían un MEC de 28 puntos, con datos evidentes de deterioro según criterios DSM-IV, 13 (41,9%) tenían un MEC de 20 a 27 puntos, 7 (22,5%) de 10 a 19 puntos, y 4 (12,9%) de 0 a 9 puntos. En el grupo IV, 5 (23,8%) pacientes tenían un MEC de 28 puntos, con datos evidentes de deterioro según criterios DSM-IV, 6 (28,6%) tenían un MEC de 20 a 27 puntos, 8 (38,1%) de 10 a 19 puntos, y 2 (9,5%) de 0 a 9 puntos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos II (DTA), III (DV) y IV (DM) según el grado de demencia valorado por la puntuación en el MEC ($p=0,297$). La Figura 4 muestra la distribución dentro de los grupos de estudio de las puntuaciones obtenidas en el MEC.



DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta.

FIGURA 3 : Distribución según el grado de demencia medido por las clasificaciones DSM-IV, CDR y NINDS-ADRDA de los grupos de estudio.



DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; MEC= Miniexamen cognitivo.

FIGURA 4 : Distribución según la puntuación del Miniexamen cognitivo.

Se realizaron TAC e IRM craneales respectivamente en 32 (86,5%) y 7 (18,9%) pacientes del grupo II (DTA), 29 (93,5%) y 9 (29,0%) pacientes del grupo III (DV), 20 (95,2%) y 6 (28,6%) pacientes del grupo IV (DM), y en 6 (66,6%) y 6 (66,6%) pacientes del grupo V. El SPECT cerebral se realizó en 25 pacientes del grupo II (DTA), 17 del III

(DV), 17 del IV (DM), y 5 del grupo V (VsinD). Considerando como lesiones patológicas entre los hallazgos en neuroimagen la existencia de lesiones vasculares lacunares, infartos y leucoaraiosis, el TAC craneal resultó patológico en todos los pacientes (100%) de los grupos III y V, siendo normal en 7 (18,9%) pacientes del grupo II y en 3 (14,3%) del grupo IV. En todos los pacientes estudiados por IRM el resultado fue patológico, excepto en 1 paciente (2,7%) del grupo II. Considerando como lesiones vasculares patológicas entre los hallazgos en neuroimagen la existencia de lesiones vasculares lacunares e infartos, el TAC craneal resultó patológico en 25 (80,6%) pacientes del grupo III y 9 (100%) pacientes del grupo V, siendo normal en 36 (97,3%) de los pacientes del grupo II y en 9 (42,8%) pacientes del grupo IV. La atrofia cerebral fue considerada como inespecífica, y por tanto posiblemente presente en cualquiera de los grupos diagnósticos.

En ningún paciente del grupo II se evidenciaron lesiones lacunares y/o infartos cerebrales en TAC y/o IRM y/o patrón multifocal en SPECT, excepto en uno (2,7%), que mostró una sola lesión lacunar en TAC. No se presentaron lesiones lacunares en 14 (45,2%) pacientes del grupo III, 15 (71,4%) del grupo IV y 5 (55,5%) del grupo V. Presentaron lesión lacunar única 3 pacientes (9,7%) del grupo III, y ninguno (0%) de los grupos IV y V. Presentaron 2 o más lesiones lacunares 14 (45,2%) pacientes del grupo III, 6 (28,6%) pacientes del grupo IV, y 4 (44,5%) del grupo V.

No se presentaron infartos cerebrales en 13 pacientes (41,9%) del grupo III, 13 del grupo IV y 5 (55,5%) del grupo V. Presentaron un infarto único 9 (29,0%) pacientes del grupo III, 6 (28,6%) pacientes del grupo IV y ninguno (0%) del V. Presentaron 2 o más infartos 9 pacientes (29,0%) del grupo III, 2 (9,5%) pacientes del grupo IV y 4 (44,4%) pacientes del grupo V. Seis (19,3%) pacientes del grupo III y 9 (42,9%) del grupo IV no mostraron lesiones lacunares ni infartos cerebrales en TAC craneal, pero todos ellos tenían

historia de múltiples ictus isquémicos cerebrales y mostraron un patrón vascular o multifocal en el SPECT cerebral. En el grupo V todos los pacientes (100%) tenían lesiones vasculares en TAC o IRM y tenían un patrón vascular en el SPECT.

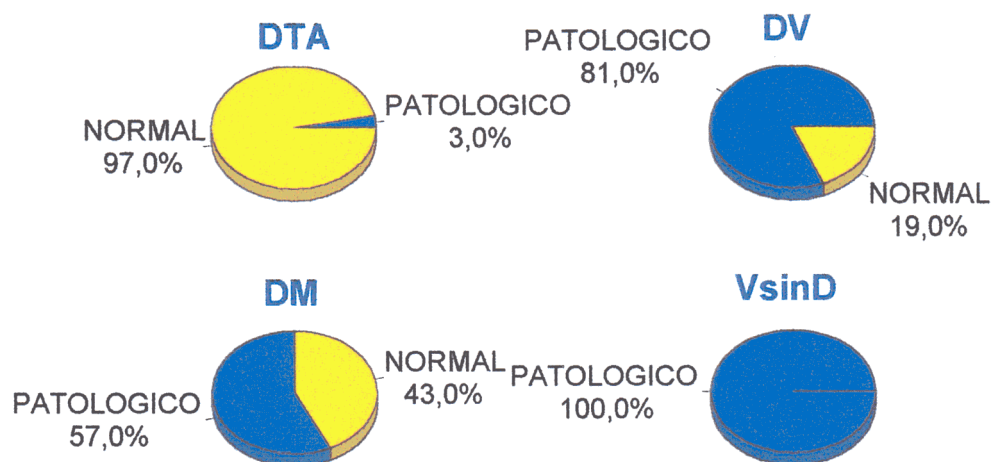
Resultó un patrón en SPECT difuso en 24 pacientes (96%) del grupo II, siendo normal en 1 (4%). Ningún paciente (0%) de los grupos III, IV y V mostró un SPECT normal. Se evidenció un patrón difuso en 2 pacientes (11,8%) del grupo III, 4 (23,5%) del grupo IV y 1 (20%) del grupo V. Se encontró un patrón multifocal en 15 pacientes (88,2%) del grupo III, 13 (76,5%) del grupo IV y 5 (100%) del grupo V.

Lesiones de sustancia blanca periventricular fueron evidenciadas por TAC y/o IRM en 1 paciente (2,7%) del grupo II, en forma de capuchón apical fino. No se evidenciaron en 6 (19,3%) pacientes del grupo III, en 13 (61,9%) del grupo IV y en 5 (55,5%) del grupo V. Las lesiones fueron apicales finas aisladas en 8 pacientes (25,8%) del grupo III, 1 (4,8%) del grupo IV y 1 (11,1%) del grupo V. Fueron apicales gruesas aisladas en 9 (29,0%) del grupo III y 7 (33,3%) del grupo IV. Se evidenciaron distribuidas en banda fina periventricular en 2 (6,4%) pacientes del grupo III y 1 (11,1%) del grupo V. Igualmente se evidenciaron en banda gruesa en 2 (6,45%) pacientes del grupo III y 1 (11,1%) del grupo V. Se evidenciaron lesiones extensas y confluentes en la mayor parte de la sustancia blanca periventricular en 4 pacientes (12,9%) del grupo III y en 1 (11,1%) del grupo V.

En el grupo II, no se evidenció cerebral en 7 (18,9%) pacientes. La atrofia cortical fue leve en 10 (27,0%) pacientes, moderada en 17 (45,9%) pacientes y severa en 3 (8,1%). En el grupo III no hubo atrofia cerebral en 1 (3,2%) paciente, fue leve en 7 (22,6%), moderada en 18 (58,1%) y severa en 5 (16,1%). En el grupo IV, no hubo atrofia en 5 pacientes (23,8%), y mostraron atrofia leve 8 (38,1%), moderada 5 (23,8%) y severa 3

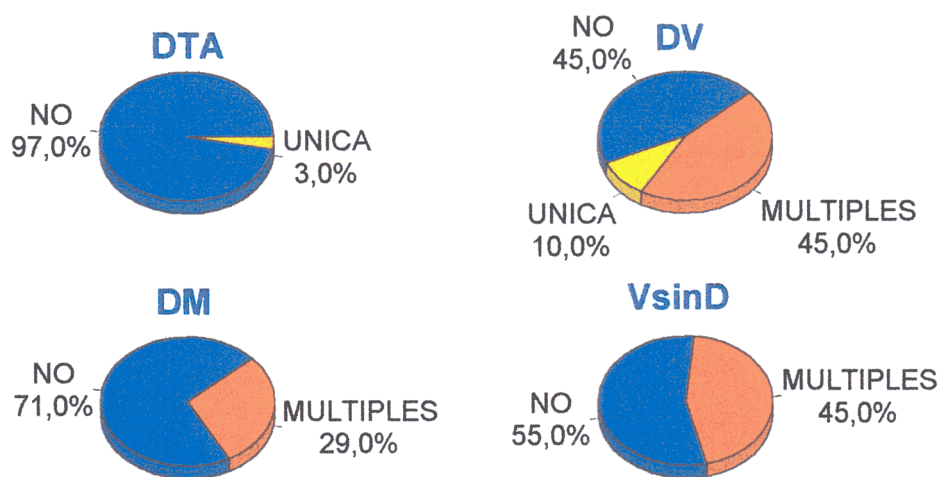
(55,5%), moderada 2 (22,2%) y severa 1 (11,1%).

Las Figuras 5 a 10 muestran los principales hallazgos en neuroimagen.



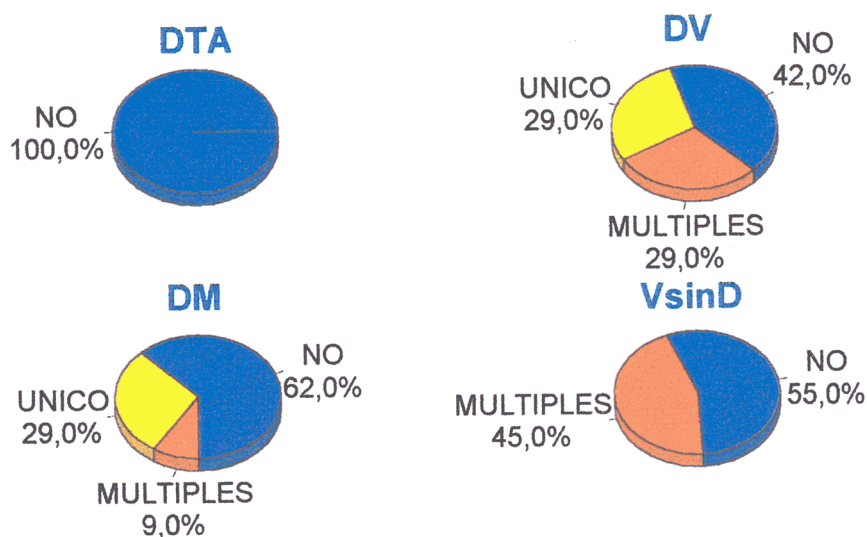
DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin demencia ; NORMAL= No evidencia de lesiones ; PATOLOGICO= Evidencia de lesiones.

FIGURA 5 : Infartos y lagunas cerebrales evidenciadas en TAC y/o IRM.



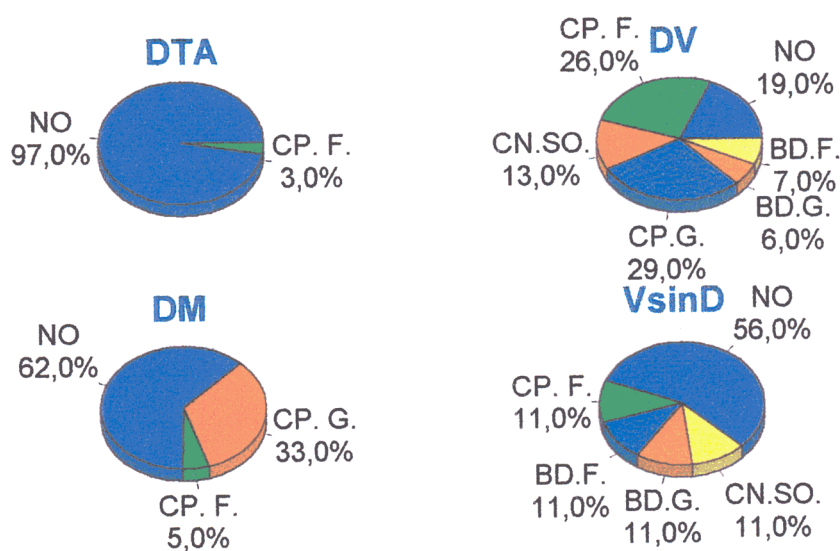
DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin demencia.

FIGURA 6 : Lesiones lacunares cerebrales evidenciadas por TAC y/o IRM.



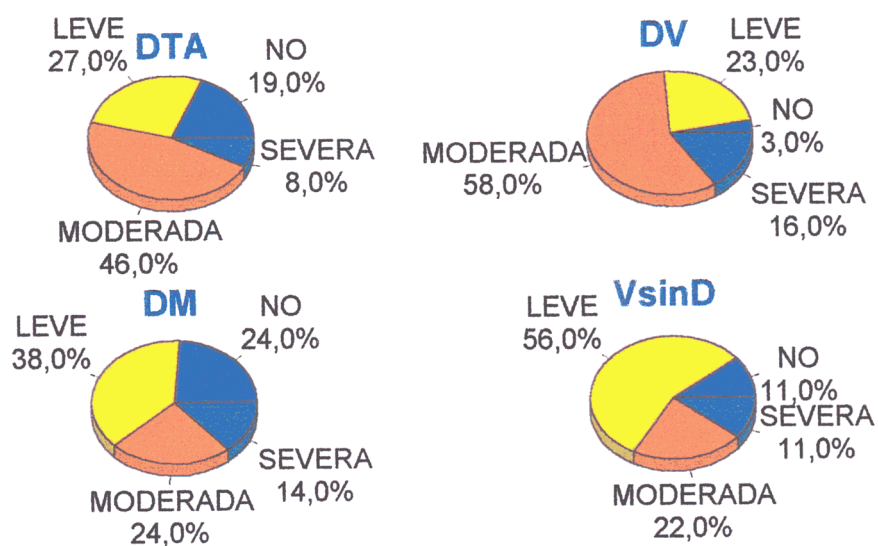
DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin demencia

FIGURA 7 : Infartos cerebrales evidenciados por TAC y/o IRM.



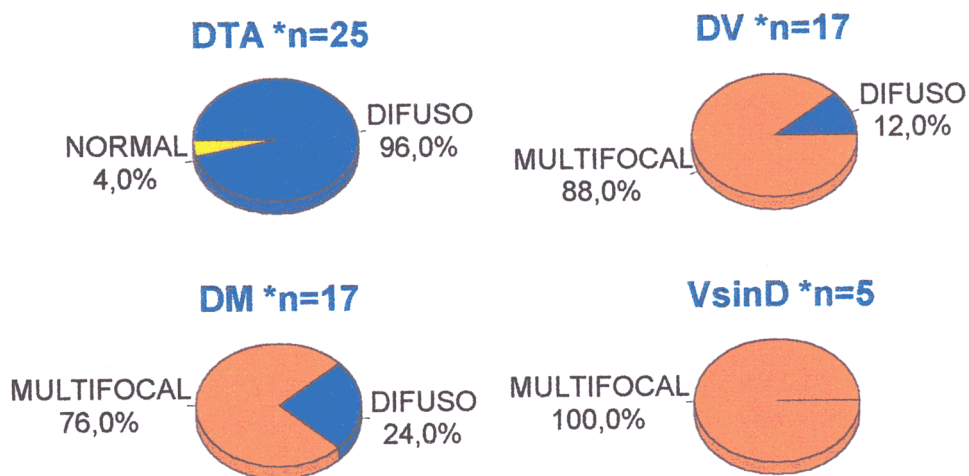
DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin demencia ; NO= No presencia de leucoaraiosis ; CP.F.= Leucoaraiosis en capuchón apical ventricular fino ; CP.G.= Leucoaraiosis en capuchón apical ventricular grueso ; BD.F.= Leucoaraiosis en banda periventricular fina ; BD.G.= Leucoaraiosis en banda periventricular gruesa ; CN.SO.= Leucoaraiosis en centros semiovais aislada.

FIGURA 8 : Lesiones de sustancia blanca subcortical (leucoaraiosis) evidenciadas por TAC y/o IRM.



DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin demencia.

FIGURA 9 : Atrofia cerebral evidenciada por TAC y/o IRM en los grupos de estudio.

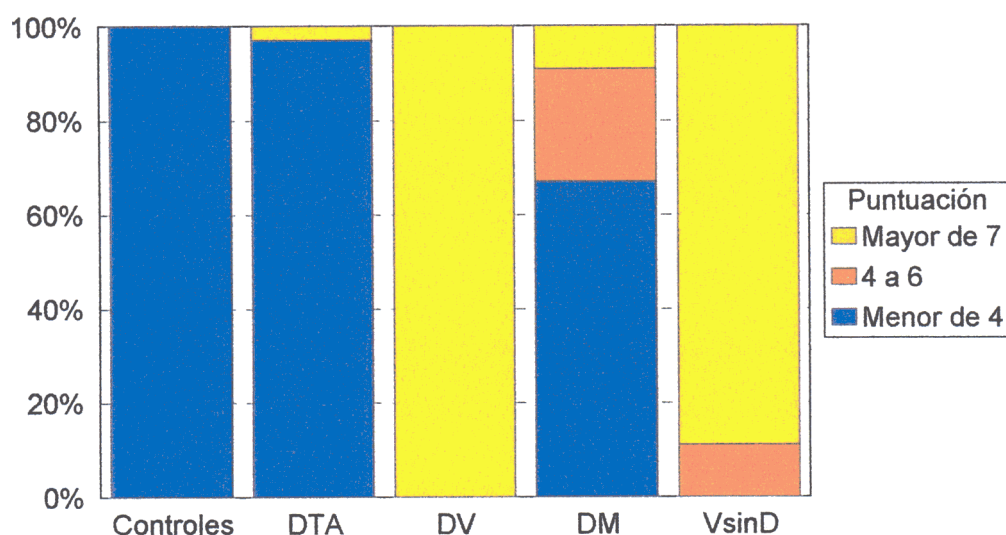


*n= número de pacientes en que se ha realizado ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin demencia.

FIGURA 10 : Hallazgos de SPECT cerebral en los grupos de estudio.

Ningún sujeto del grupo I (0%) ni ningún paciente del grupo II puntuó por encima

de 3 en la escala de isquemia de Hachinski, excepto un paciente con DTA (2,7%) y parkinsonismo asociado que obtuvo 9 puntos. Todos los pacientes (100%) del grupo III puntuaron con 7 o más puntos en la escala de Hachinski. Dentro del grupo IV, 14 pacientes (66,7%) puntuaron con 4 o menos puntos, 5 (23,8%) con 5 o 6 puntos, y 2 (9,5%) con 7 o más puntos. En el grupo V, 1 sujeto (11,1%) puntuó con 6 puntos, y 8 (88,8%) con 7 o más puntos. La Figura 11 muestra la distribución de las puntuaciones en la escala de isquemia de Hachinski en los grupos de estudio.



DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin demencia.

FIGURA 11 : Distribución dentro de los grupos de estudio de las puntuaciones en la escala de isquemia de Hachinski.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos lados de insonación, derecho e izquierdo, en la mayoría de las variables del estudio (Tabla VI).

TABLA VI : Diferencia de las variables de estudio entre ambos lados de insonación.

VARIABLES	P
V_{acm} en reposo	0,361
V_{acm} tras Hiperventilación	0,514
V_{acm} en Apnea	0,389
V_{acm} tras Respiración en circuito cerrado	0,493
IP en reposo	0,274
IP tras Hiperventilación	0,000*
IP en Apnea	0,534
IP tras Respiración en circuito cerrado	1,000
RPE en reposo	0,196
RPE tras Hiperventilación	0,000*
RPE en Apnea	0,377
RPE tras Respiración en circuito cerrado	0,479
RVM en Apnea	0,070
RVM tras Respiración en circuito cerrado	0,319
IA	0,452

*= p significativas ; V_{acm} = Velocidad en arteria cerebral media ; IP= Índice d Pulsatilidad ; RPE= Rango de Pulsatilidad Efectivo ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; IA= Índice de Apnea.

Según se muestra, sólo en el test de Hiperventilación, en los Índices de resistencia vascular periférica (IP y RPE), existió diferencia entre ambos lados de insonación. Por ello, y para mejorar la comprensión de los resultados al haber pacientes con insonación en un sólo lado y aumentar el tamaño muestral en grupos concretos con escasa población, los datos siguientes se obtienen por vasos individuales.

La media de las V_{acm} y sus Intervalos de Confianza al 95% (IC 95%), en reposo, tras hiperventilación, tras apnea y respiración en circuito cerrado se muestran en las Tablas VII y VIII.

TABLA VII : Velocidad en Arteria Cerebral Media en Reposo, tras Hiperventilación, en Apnea y tras Respiración en Circuito Cerrado, por grupos diagnósticos.

V _{acm} en reposo		Media	IC 95%
Controles	45,56		43,49-47,62
DTA	41,36		39,65-43,07
DV	42,75		40,23-45,26
DM	43,19		40,22-46,15
VsinD	43,22		39,76-46,67
V _{acm} Hipervent		Media	IC 95%
Controles	27,57		25,76-27,37
DTA	25,66		24,44-26,89
DV	29,40		27,60-31,20
DM	27,61		25,74-29,48
VsinD	28,08		25,03-31,12
V _{acm} apnea		Media	IC 95%
Controles	69,74		66,51-72,98
DTA	63,70		60,70-66,70
DV	54,34		50,95-57,74
DM	59,68		54,63-64,73
VsinD	61,28		53,08-69,48
V _{acm} circ.cerr.		Media	IC 95%
Controles	63,41		59,62-67,20
DTA	56,58		53,73-59,43
DV	48,71		45,17-52,24
DM	59,10		53,34-64,86
VsinD	52,10		46,78-57,57

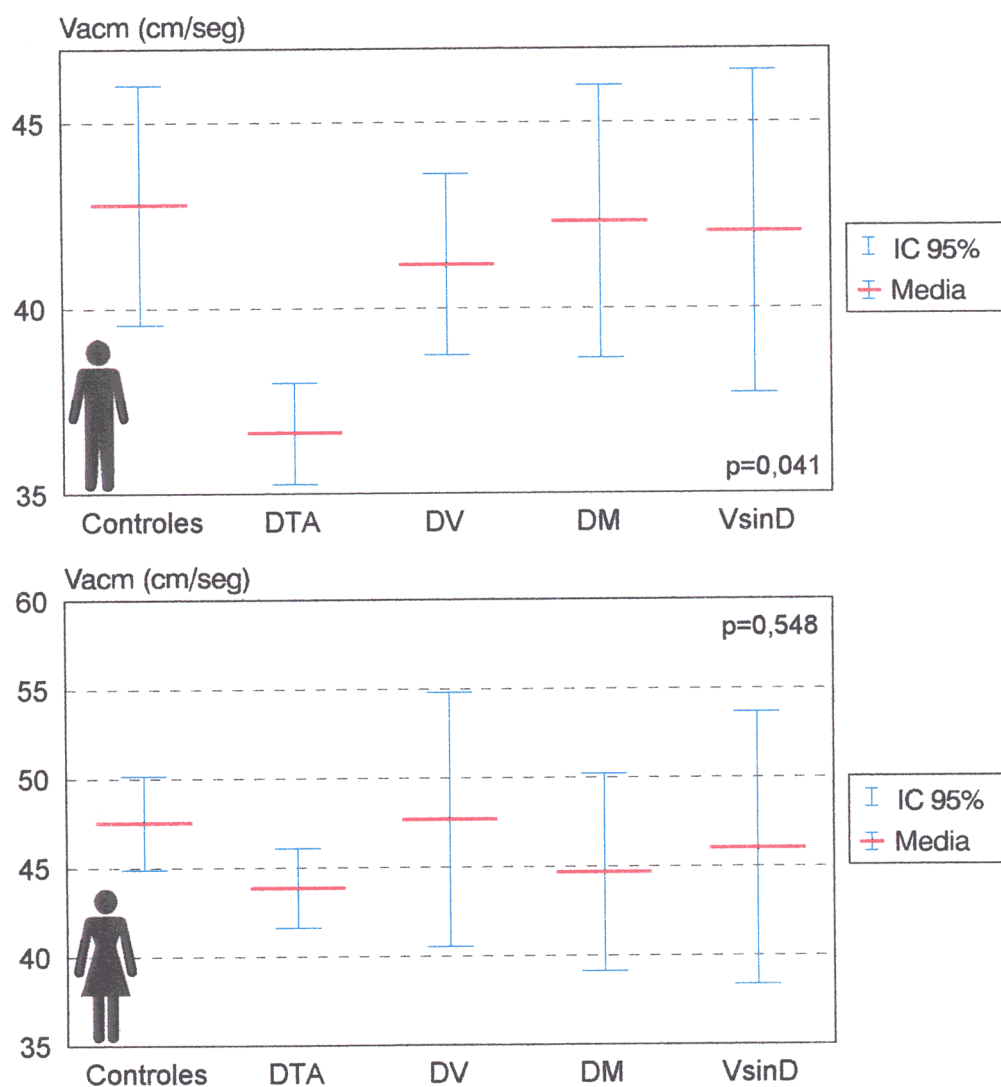
V_{acm} = Velocidad en Arteria cerebral Media en cm/seg ; Hipervent= Hiperventilación ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

TABLA VIII : V_{acm} por sexo y grupo diagnóstico.

VARONES			MUJERES		
V_{acm} en reposo	Media	IC 95%	V_{acm} en reposo	Media	IC 95%
Control	42,80	39,56-46,03	Control	47,50	44,87-50,13
DTA	36,64	35,27-38,00	DTA	43,82	41,59-46,05
DV	41,18	38,73-43,63	DV	47,66	40,52-54,81
DM	42,33	38,65-46,01	DM	44,67	39,13-50,20
VsinD	42,06	37,70-46,41	VsinD	46,00	38,35-53,65
V_{acm} Hipervent	Media	IC 95%	V_{acm} Hipervent	Media	IC 95%
Control	24,26	22,03-26,50	Control	29,89	27,45-32,34
DTA	22,74	21,51-23,97	DTA	27,18	25,57-28,80
DV	28,75	26,75-30,76	DV	31,43	27,10-35,75
DM	26,13	24,05-28,20	DM	30,18	26,60-33,76
VsinD	26,77	25,04-30,53	VsinD	31,20	24,72-37,67
V_{acm} Apnea	Media	IC 95%	V_{acm} Apnea	Media	IC 95%
Control	67,07	62,31-71,83	Control	71,62	67,16-76,08
DTA	56,08	53,24-58,91	DTA	67,67	63,74-71,59
DV	52,04	48,74-55,35	DV	61,57	52,14-71,00
DM	60,15	53,97-66,34	DM	58,87	49,09-68,64
VsinD	60,48	48,65-72,31	VsinD	63,20	53,81-72,59
V_{acm} circ.cerr	Media	IC 95%	V_{acm} circ.cerr	Media	IC 95%
Control	56,12	51,88-60,36	Control	68,75	63,60-73,91
DTA	52,49	45,26-59,71	DTA	58,16	55,28-61,05
DV	46,41	42,81-50,00	DV	56,00	46,79-65,21
DM	57,12	50,47-63,77	DM	67,00	53,13-80,87
VsinD	48,87	42,46-55,28	VsinD	58,80	48,47-69,13

V_{acm} = Velocidad en Arteria cerebral Media ; Hipervent= Hiperventilación ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; Velocidades expresadas en centímetros/segundo ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

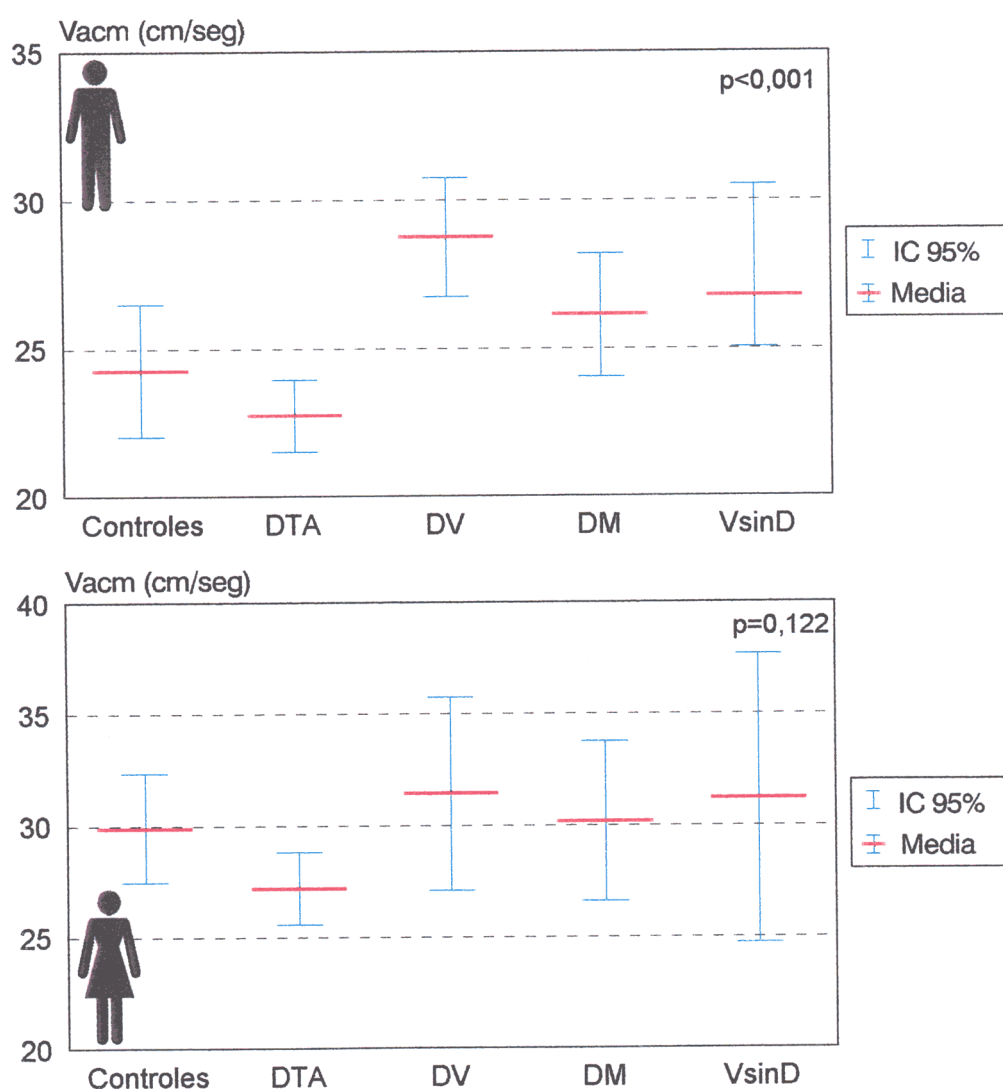
Las velocidades en reposo no difieren entre los grupos de estudio ($p=0,076$). Al separar por sexos, se encontraron mayores velocidades basales en mujeres ($p<0,001$), con una media de 45,61 (IC 95% 44,04-47,19), frente a una media en varones de 40,95 (IC 95% 39,62-42,27). En varones se encontró diferencia ($p=0,041$) en la velocidad en reposo entre el grupo de controles y el de DTA, que no existió en mujeres ($p=0,548$) (Figura 12).



V_{acm} = Velocidad en Arteria cerebral Media, en centímetros/segundo ; IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; DTA = Demencia Tipo Alzheimer ; DV = Demencia Vascular ; DM = Demencia Mixta ; VsinD = Vasculares sin Demencia.

FIGURA 12 : V_{acm} en Reposo, por sexo y grupo diagnóstico.

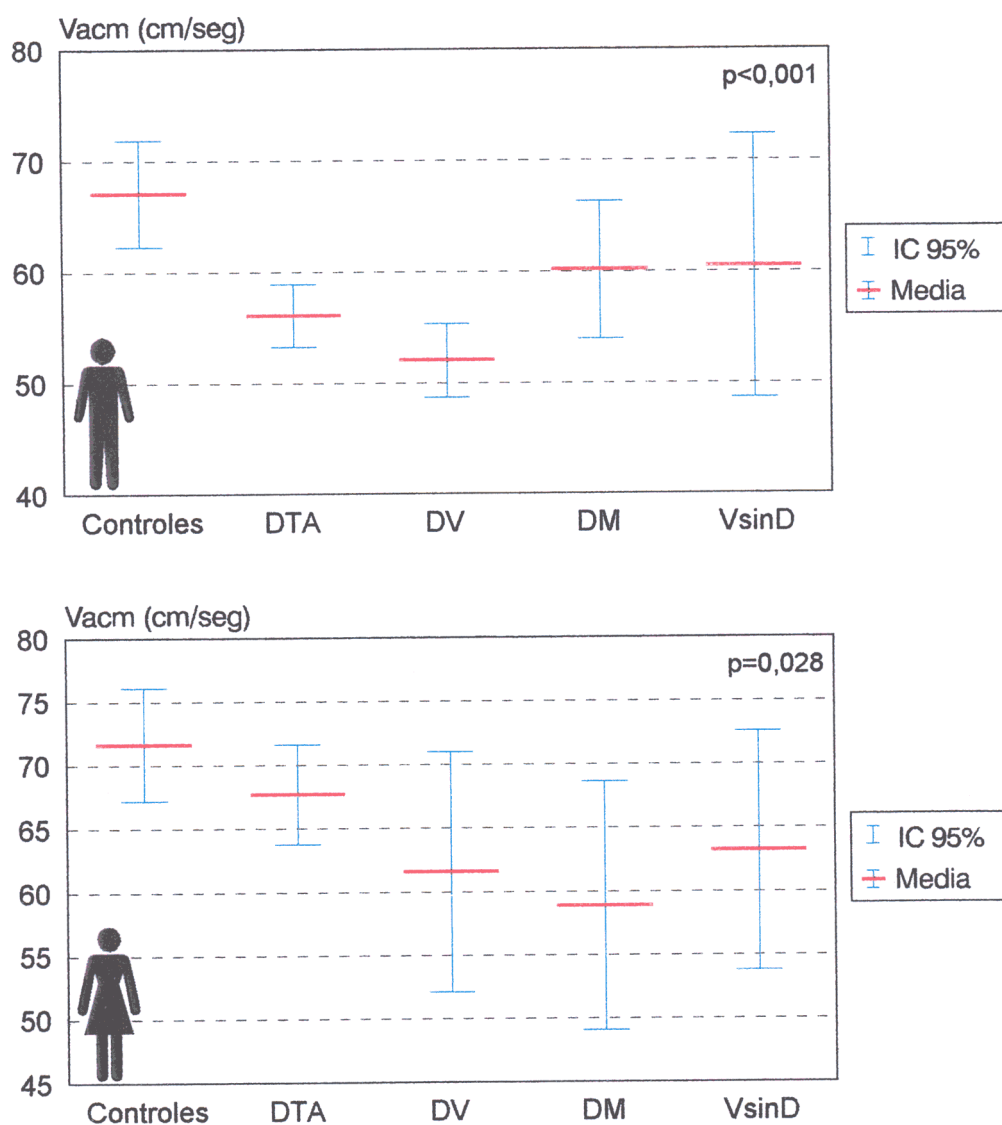
En hiperventilación las V_{acm} fueron mayores ($p=0,009$) en DV que en el grupo de DTA. Las mujeres tuvieron mayores velocidades ($p<0,001$) que los varones con una media de 29,07 (IC 95% 27,88-30,27), frente a una media en varones de 26,05 (IC 95% 25,04-27,06). En varones se encontró diferencia ($p<0,001$) entre diagnósticos, por la existente entre controles y DV ($p=0,013$), y DTA y DV ($p<0,001$) que no ocurrió en mujeres ($p=0,122$) (Figura 13).



V_{acm} = Velocidad en Arteria cerebral Media, en centímetros/segundo ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 13 : V_{acm} tras Hiperventilación, en ambos sexos, por grupos diagnósticos.

Las V_{acm} en apnea (p global $<0,001$) mostró diferencia entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p=0,003$), y DTA y DV ($p=0,001$). Las mujeres, con una media de 66,88 (IC 95% 64,22-69,54), tuvieron mayores velocidades ($p<0,001$) que los varones, con media de 58,09 (IC 95% 55,80-60,37). En varones (p global $<0,001$) se encontró diferencia entre controles y DTA ($p=0,018$), y controles y DV ($p<0,001$). En mujeres (p global $=0,028$) se mostraron diferentes controles y DM ($p=0,041$). (Figura 14)



V_{acm} = Velocidad en Arteria cerebral Media en cm/seg. IC 95% = Intervalo de confianza al 95%; DTA = Demencia Tipo Alzheimer; DV = Demencia Vascular; DM = Demencia Mixta; VsinD = Vasculares sin Demencia.

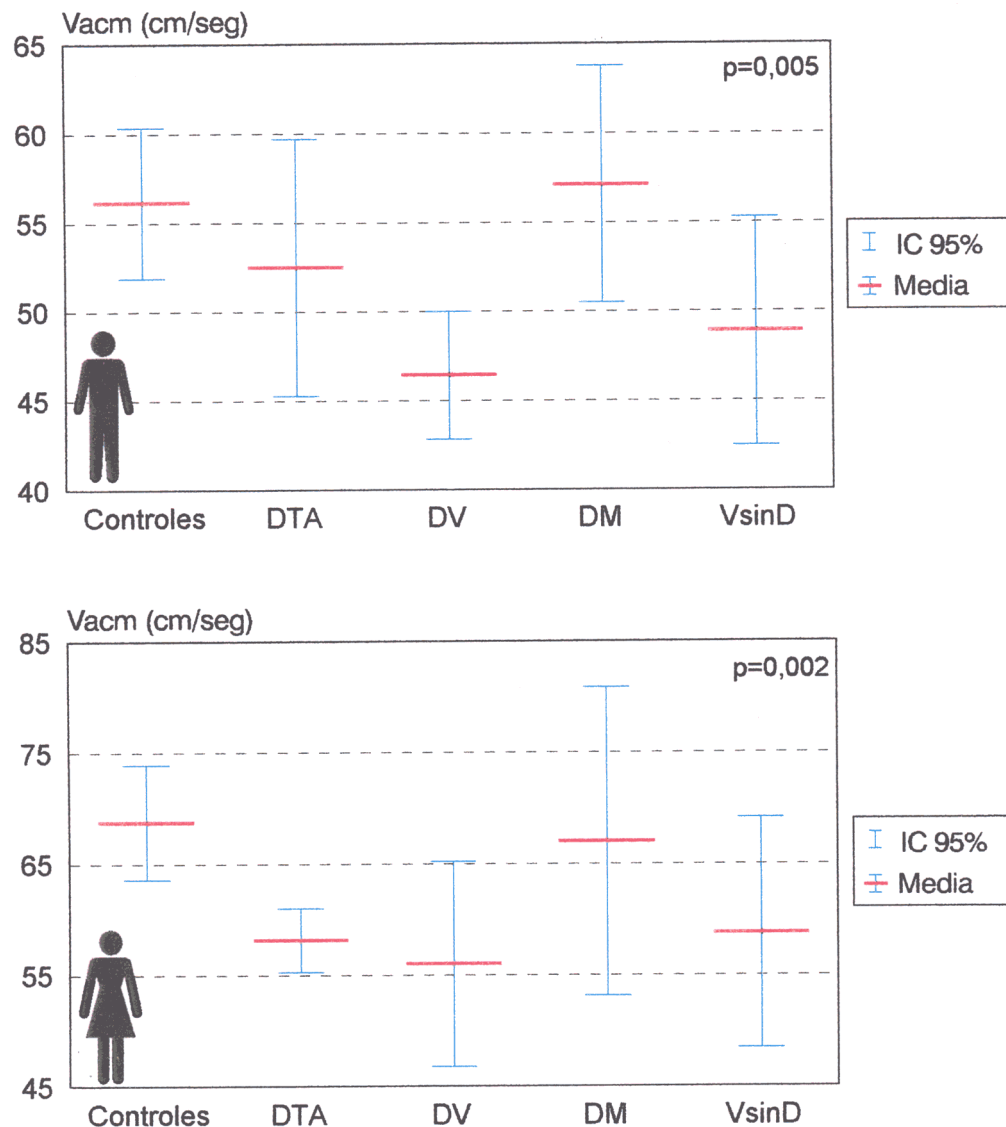
FIGURA 14 : Velocidad en Arteria Cerebral Media en Apnea, por diagnósticos.

En respiración en circuito cerrado (p global $<0,001$) se encontró diferencia entre controles y DTA ($p=0,034$), controles y DV ($p<0,001$), controles y VsinD ($p=0,019$), DTA y DV ($p=0,009$), DV y DM ($p=0,015$). Las mujeres, con una media de 61,64 (IC 95% 59,08-64,20), tuvieron mayores velocidades ($p<0,001$) que los varones, con media de 51,39 (IC 95% 49,05-53,72). En varones (p global $=0,005$) fueron diferentes controles y DV ($p=0,018$), y DV y DM ($p=0,020$). En mujeres (p global $=0,002$) la diferencia ocurrió entre controles y DTA ($p=0,002$), y controles y DV ($p=0,019$). (Figura 15)

Los Índices de Pulsatilidad (IP) y sus IC 95%, en reposo, tras hiperventilación, tras apnea y tras respiración en circuito cerrado se muestran en las Tablas IX y X.

Sin separar por sexos el IP en reposo (p global $<0,001$) mostró diferencias entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p=0,007$), DTA y DV ($p<0,001$), DV y DM ($p=0,012$), y DV y VsinD ($p=0,001$). Las mujeres, con una media de 0,99 (IC 95% 0,95-1,03), tuvieron menores índices ($p<0,001$) que los varones, con media de 1,12 (IC 95% 1,07-1,16). La diferencia en varones (p global $<0,001$) ocurrió entre controles y DV ($p<0,001$), DV y DM ($p=0,013$), y DV y VsinD ($p=0,009$). En mujeres (p global $<0,001$) se encontró entre controles y DV ($p=0,002$), controles y DM ($p=0,022$), y DTA y DV ($p=0,010$) (Figura 16).

El IP en hiperventilación (p global $=0,012$) mostró diferencia entre controles y DV ($p=0,026$). Las mujeres, con una media de 1,45 (IC 95% 1,38-1,53), tuvieron menores índices ($p=0,001$) que los varones, con media de 1,63 (IC 95% 1,56-1,69). En mujeres se encontraron diferencias globales ($p=0,010$), por las existentes entre controles y DV ($p=0,044$), que no se encontraron en varones ($p=0,959$) (Figura 17).



V_{acm} = Velocidad en Arteria cerebral Media en cm/seg ; IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; DTA = Demencia Tipo Alzheimer ; DV = Demencia Vascular ; DM = Demencia Mixta ; VsinD = Vasculares sin Demencia.

FIGURA 15 : V_{acm} tras Respiración en Circuito Cerrado, por sexo y grupo diagnóstico.

El IP en apnea (p global $< 0,001$) fue diferente entre controles y DV ($p < 0,001$), DTA y DV ($p < 0,001$), DV y DM ($p = 0,044$), y DV y VsinD ($p = 0,037$). No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos ($p = 0,169$). En varones la diferencia global ($p = 0,005$) ocurrió por diferencias entre controles y DV ($p = 0,011$). En mujeres la diferencia global ($p = 0,011$) ocurrió por diferencia entre controles y DV ($p = 0,007$) (Figura 18).

TABLA IX : Índices de Pulsatilidad Media en Reposo, tras Hiperventilación, en Apnea y tras Respiración en Circuito Cerrado, por grupos diagnósticos.

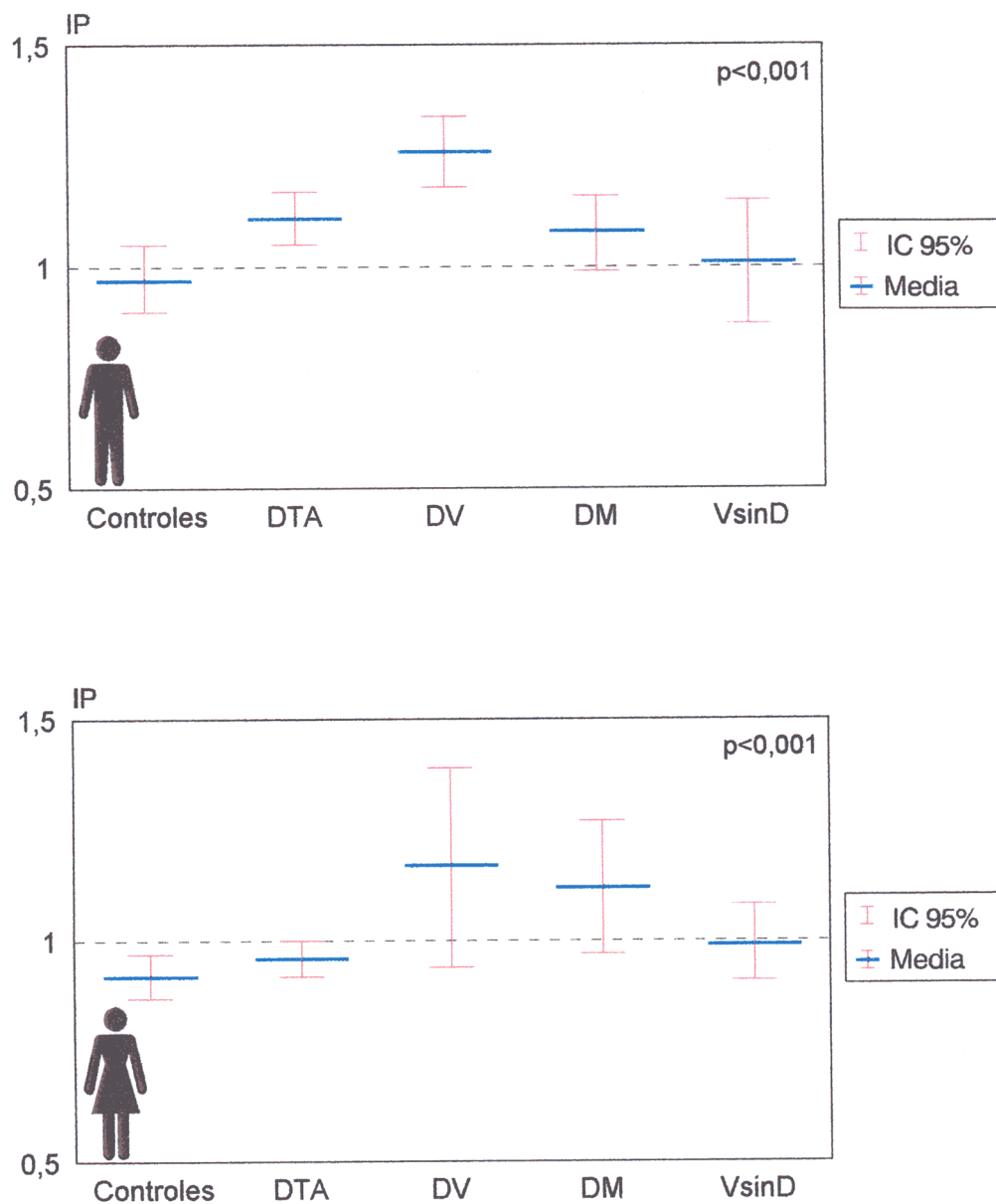
IP en reposo	Media	IC 95%	
Control	0,94	0,90	0,98
DTA	1,01	0,97	1,05
DV	1,24	1,15	1,32
DM	1,09	1,02	1,16
VsinD	1,00	0,91	1,10
IP Hipervent	Media	IC 95%	
Controles	1,45	1,37	1,53
DTA	1,48	1,40	1,57
DV	1,67	1,54	1,81
DM	1,63	1,51	1,76
VsinD	1,52	1,30	1,75
IP apnea	Media	IC 95%	
Controles	0,85	0,81	0,89
DTA	0,90	0,86	0,94
DV	1,06	0,98	1,15
DM	0,93	0,88	0,99
VsinD	0,89	0,77	1,00
IP circ.cerr.	Media	IC 95%	
Controles	0,88	0,83	0,93
DTA	0,94	0,90	0,98
DV	1,13	1,05	1,20
DM	0,99	0,88	1,10
VsinD	0,97	0,86	1,09

IP = Índice de Pulsatilidad en Arteria cerebral Media; Hipervent= Hiperventilación ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

TABLA X : Índices de Pulsatilidad Media en Reposo, tras Hiperventilación, en Apnea y tras Respiración en Circuito Cerrado, por sexo y diagnósticos.

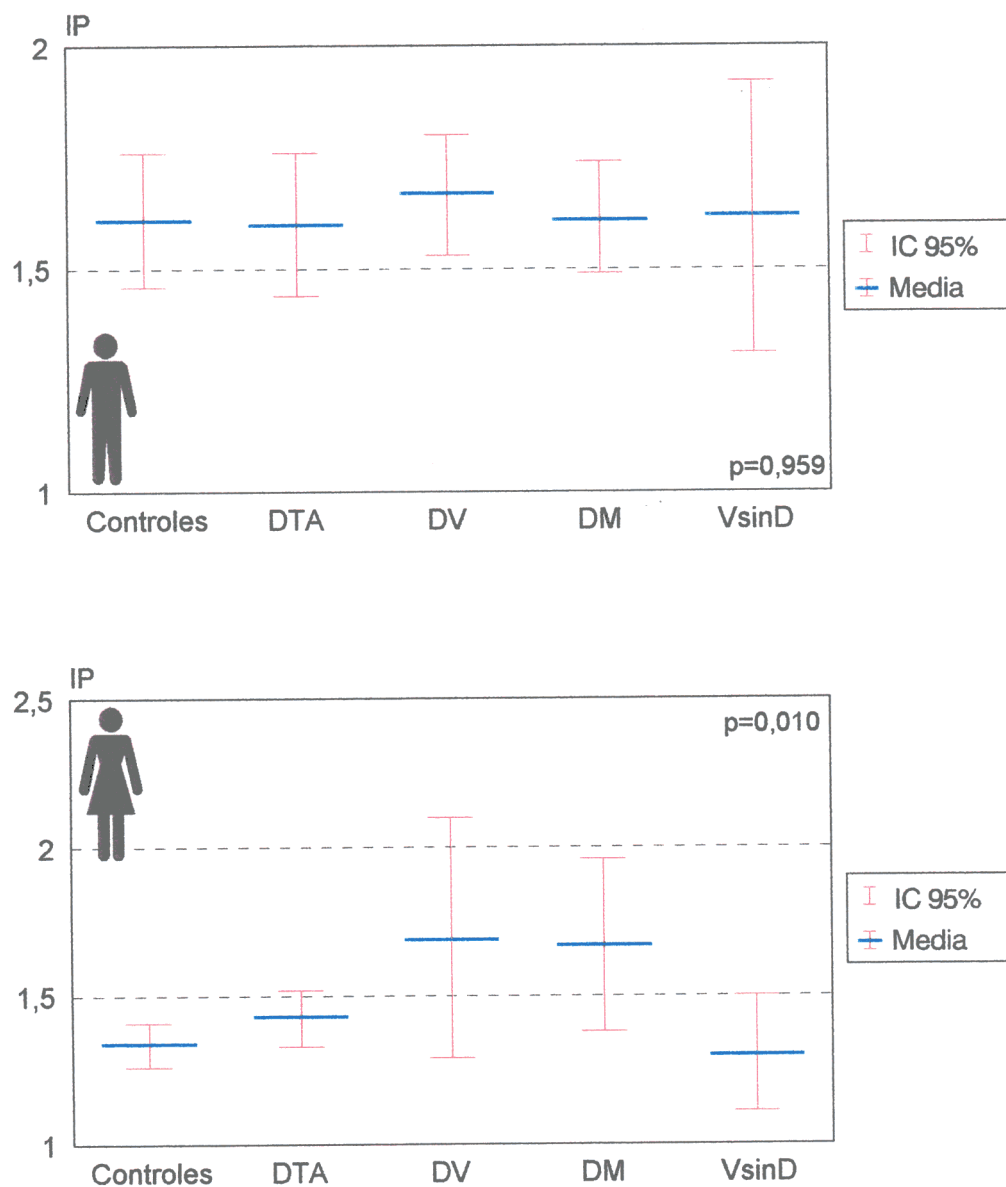
VARONES			MUJERES		
IP en reposo	Media	IC 95%	IP en reposo	Media	IC 95%
Controles	0,97	0,90-1,05	Controles	0,92	0,87-0,97
DTA	1,11	1,05-1,17	DTA	0,96	0,92-1,00
DV	1,26	1,18-1,34	DV	1,17	0,94-1,39
DM	1,08	0,99-1,16	DM	1,12	0,97-1,27
VsinD	1,01	0,87-1,15	VsinD	0,99	0,91-1,08
IP Hipervent	Media	IC 95%	IP Hipervent	Media	IC 95%
Controles	1,61	1,46-1,76	Controles	1,34	1,26-1,41
DTA	1,60	1,44-1,76	DTA	1,43	1,33-1,52
DV	1,67	1,53-1,80	DV	1,69	1,29-2,10
DM	1,61	1,49-1,74	DM	1,67	1,38-1,96
VsinD	1,62	1,31-1,92	VsinD	1,30	1,11-1,50
IP Apnea	Media	IC 95%	IP Apnea	Media	IC 95%
Controles	0,87	0,80-0,93	Controles	0,84	0,79-0,90
DTA	0,90	0,83-0,97	DTA	0,90	0,85-0,95
DV	1,06	0,97-1,16	DV	1,06	0,87-1,26
DM	0,92	0,85-0,99	DM	0,96	0,86-1,07
VsinD	0,88	0,72-1,04	VsinD	0,90	0,72-1,09
IP circ.cerr	Media	IC 95%	IP circ.cerr	Media	IC 95%
Controles	0,88	0,79-0,98	Controles	0,88	0,83-0,94
DTA	0,99	0,94-1,04	DTA	0,92	0,87-0,97
DV	1,15	1,06-1,24	DV	1,06	0,90-1,22
DM	0,99	0,89-1,09	DM	1,05	0,37-1,64
VsinD	1,02	0,85-1,19	VsinD	0,89	0,84-0,95

IP= Índice de Pulsatilidad en Arteria cerebral Media; Hipervent= Hiperventilación ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .



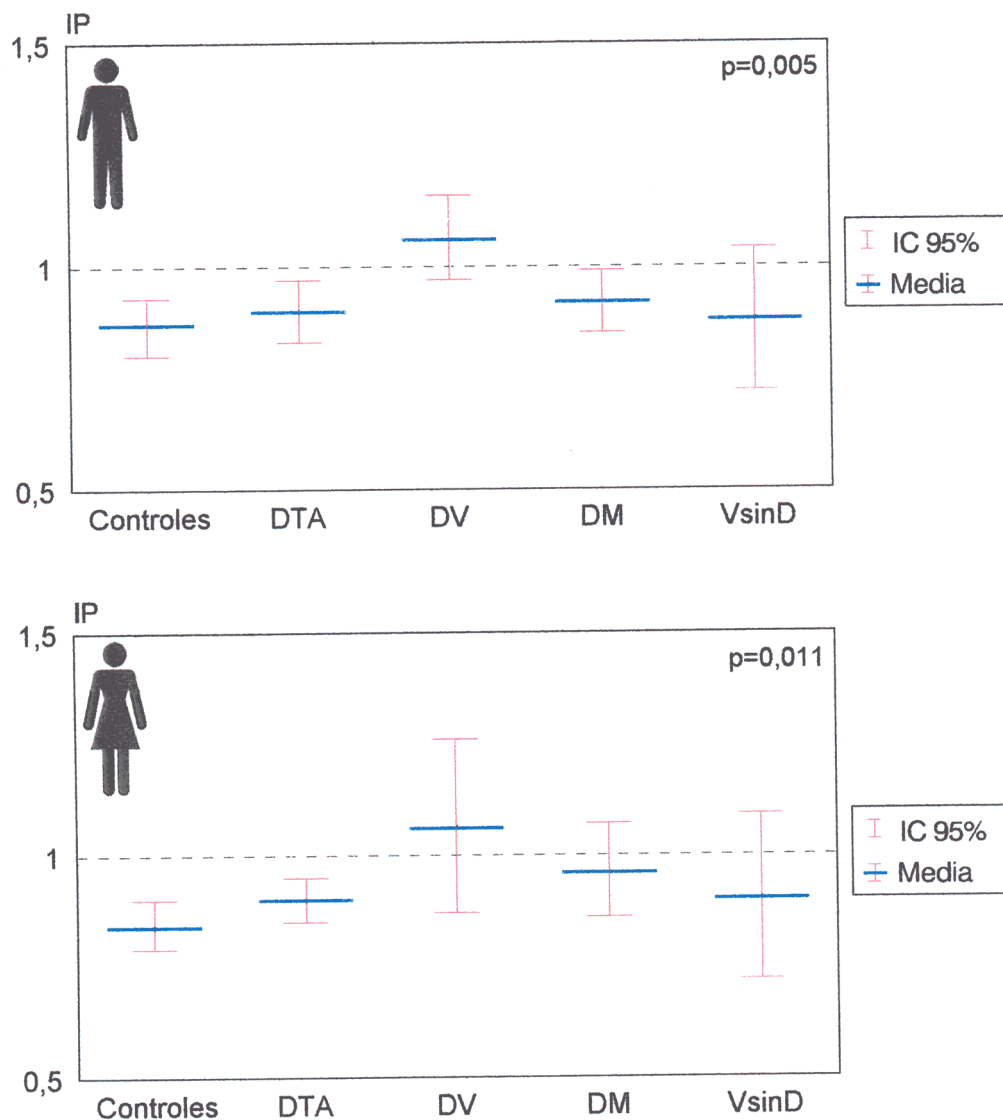
IP = Índice de Pulsatilidad. IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 16 : Índice de Pulsatilidad en reposo, en ambos sexos, por grupos diagnósticos.



IP= Índice de Pulsatilidad. IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

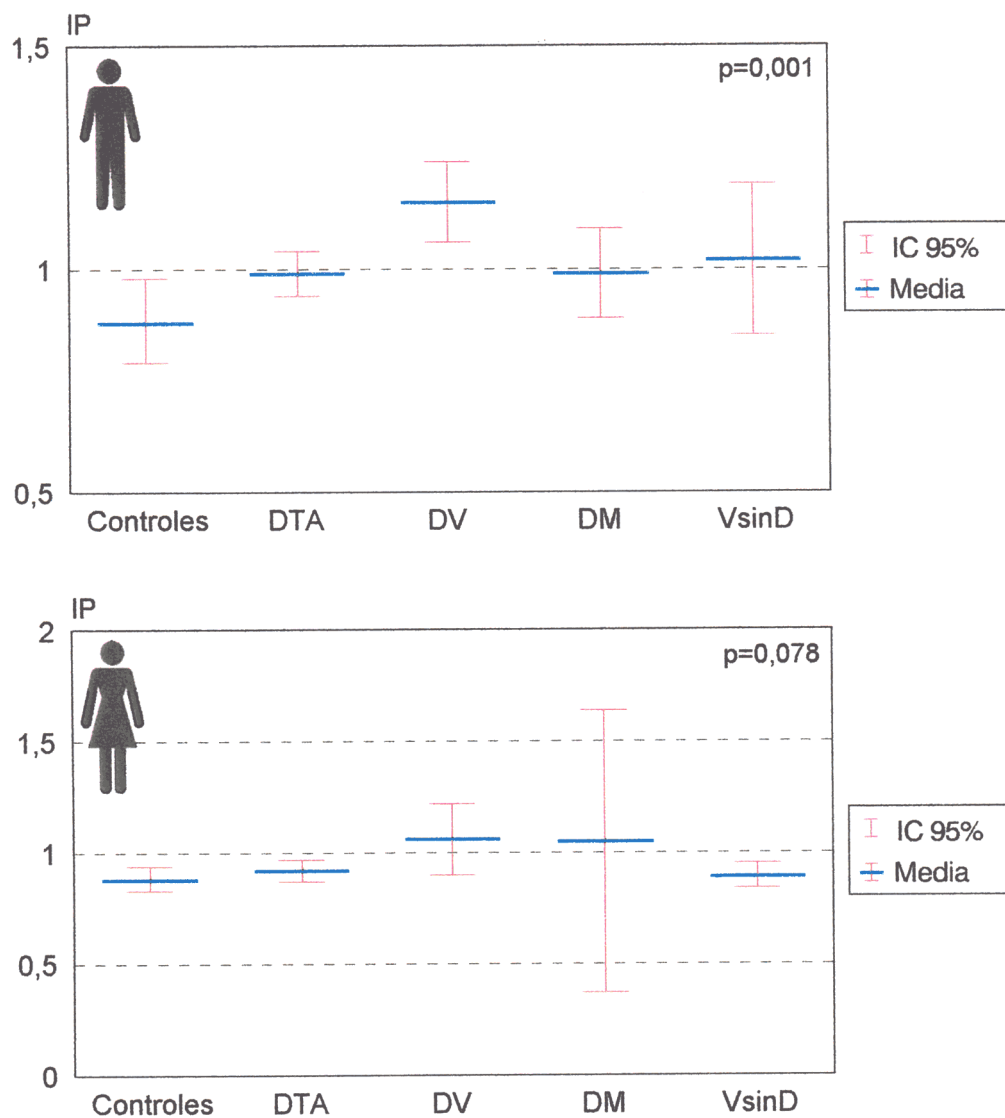
FIGURA 17 : Índice de Pulsatilidad tras hiperventilación, por sexo y grupos diagnósticos.



IP = Índice de Pulsatilidad. IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; DTA = Demencia Tipo Alzheimer ; DV = Demencia Vascular ; DM = Demencia Mixta ; VsinD = Vasculares sin Demencia.

FIGURA 18 : Índice de Pulsatilidad en apnea, por sexo y diagnóstico.

El IP en respiración en circuito cerrado ($p_{\text{global}} < 0,001$) fue diferente entre controles y DV ($p < 0,001$), y DTA y DV ($p < 0,001$). Las mujeres, con una media de 0,93 (IC 95% 0,89-1,07), tuvieron menores índices ($p = 0,002$) que los varones, con media de 1,03 (IC 95% 0,98-1,07). Los varones ($p_{\text{global}} = 0,001$) mostraron diferencia entre controles y DV ($p < 0,001$), que no ocurrió en mujeres ($p = 0,078$) (Figura 19).



IP = Índice de Pulsatilidad. IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; DTA = Demencia Tipo Alzheimer ; DV = Demencia Vascular ; DM = Demencia Mixta ; VsinD = Vasculares sin Demencia.

FIGURA 19 : Índice de Pulsatilidad en Respiración en circuito cerrado, por sexos.

El Rango de Pulsatilidad Efectiva (RPE), sus IC 95%, en reposo, tras hiperventilación, tras apnea y tras respiración en circuito cerrado se muestran en las Tablas XI y XII.

TABLA XI : Rango de Pulsatilidad Efectiva en Reposo, tras Hiperventilación, en Apnea y tras Respiración en Circuito Cerrado, por grupos diagnósticos.

EPR en reposo	Media	IC 95%
Controles	3,67	1,94/5,39
DTA	0,48	-1,07/2,03
DV	-8,05	-10,87/-5,24
DM	-3,95	-7,50/-0,40
VsinD	0,88	-2,98/4,75
EPR Hipervent	Media	IC 95%
Controles	-11,06	-12,96/-9,17
DTA	-11,10	-12,96/-9,23
DV	-17,66	-20,77/-14,54
DM	-16,63	-20,32/-12,95
VsinD	-12,82	-18,50/-7,14
EPR apnea	Media	IC 95%
Controles	12,27	9,74/14,80
DTA	9,16	6,90/11,43
DV	0,36	-2,78/3,50
DM	5,20	1,60/8,79
VsinD	10,29	2,69/17,89
EPR circ.cerr.	Media	IC 95%
Controles	9,62	6,92/12,31
DTA	5,97	3,83/8,10
DV	-4,08	-7,45/-0,71
DM	3,60	-3,22/10,42
VsinD	3,07	-2,43/8,57

EPR = Rango de Pulsatilidad Efectivo en Arteria cerebral Media ; Hipervent= Hiperventilación ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado; IC 95%= Intervalo de confianza al 95%; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

TABLA XII : Rango de Pulsatilidad Efectiva en Reposo, tras Hiperventilación, en Apnea y tras Respiración en Circuito Cerrado, por sexo y grupos diagnósticos.

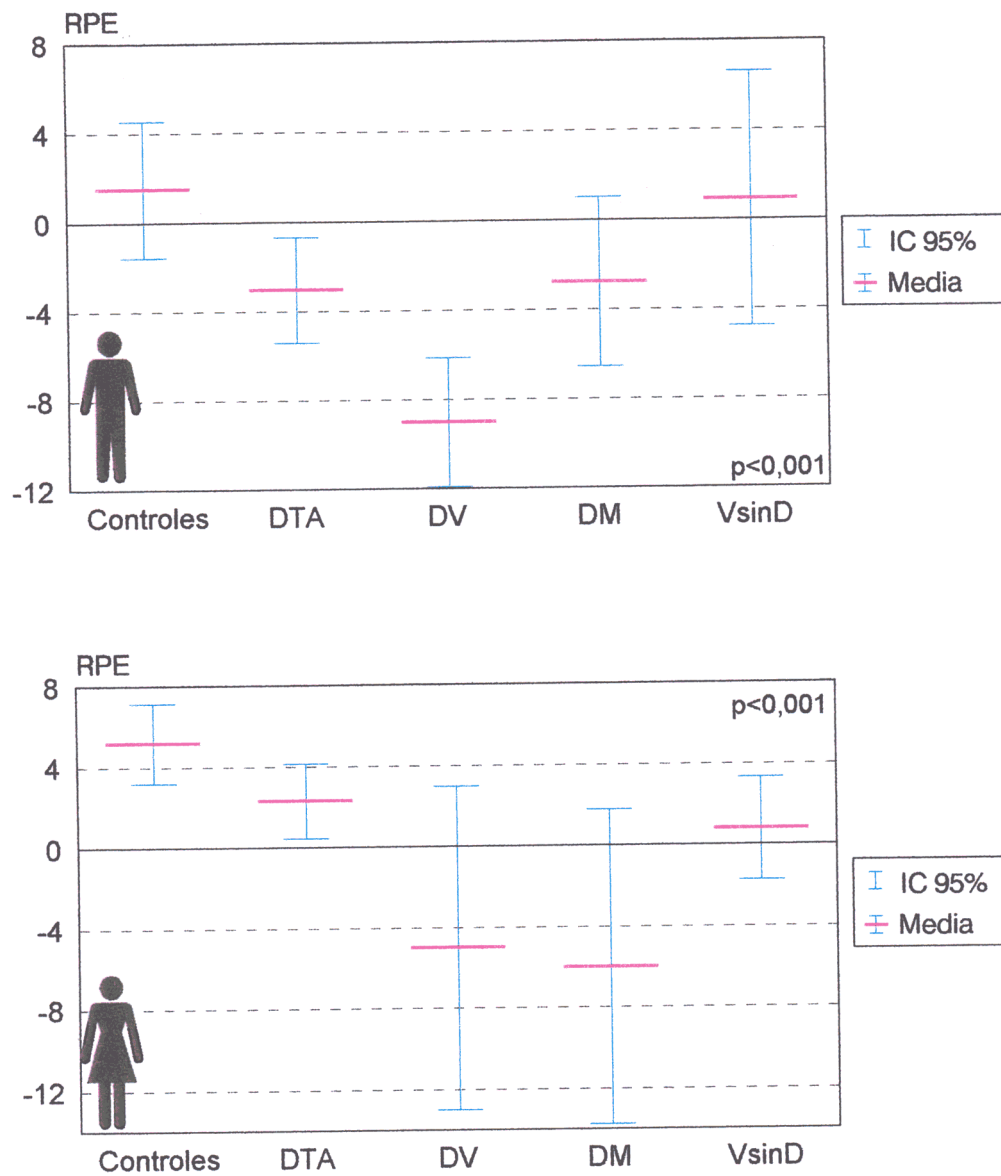
VARONES			MUJERES		
RPE en reposo	Media	IC 95%	RPE en reposo	Media	IC 95%
Controles	1,50	-1,57/4,57	Controles	5,19	3,21/7,17
DTA	-3,04	-5,41/-0,67	DTA	2,31	0,46/4,16
DV	-9,02	-11,91/-6,14	DV	-5,00	-12,99/2,99
DM	-2,77	-6,57/1,036	DM	-6,00	-13,77/1,77
VsinD	0,92	-4,79/6,62	VsinD	0,80	-1,74/3,34
RPE Hipervent	Media	IC 95%	RPE Hipervent	Media	IC 95%
Controles	-13,50	-16,91/-10,09	Controles	-9,35	-11,49/-7,21
DTA	-12,44	-14,94/-9,94	DTA	-10,40	-12,95/-7,84
DV	-18,00	-21,55/-14,45	DV	-16,57	-23,98/-9,16
DM	-15,23	-18,56/-11,90	DM	-19,07	-27,96/-10,17
VsinD	-14,25	-21,99/-6,51	VsinD	-9,40	-18,96/0,16
RPE Apnea	Media	IC 95%	RPE Apnea	Media	IC 95%
Controles	10,31	6,29/14,33	Controles	13,65	10,31/16,99
DTA	6,52	2,64/10,40	DTA	10,54	7,74/13,34
DV	-0,84	-4,35/2,67	DV	4,14	-3,25/11,53
DM	6,81	2,99/10,62	DM	2,40	-5,39/10,19
VsinD	12,33	1,42/23,25	VsinD	5,40	-0,13/10,93
RPE circ.cerr	Media	IC 95%	RPE circ.cerr	Media	IC 95%
Controles	8,73	3,90/13,55	Controles	10,27	6,97/13,57
DTA	2,29	-0,77/5,36	DTA	7,39	4,73/10,04
DV	-5,24	-9,09/-1,39	DV	-0,42	-8,13/7,30
DM	4,38	-1,64/10,39	DM	0,50	-41,29/42,29
VsinD	1,50	-7,03/10,03	VsinD	6,20	2,87/9,53

RPE = Rango de Pulsatilidad Efectiva en Arteria cerebral Media ; Hipervent= Hiperventilación ; Circ.cerr= Respiración en circuito cerrado ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

Sin separar por sexos, el RPE en reposo (p global $<0,001$) fue diferente entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p<0,001$), DTA y DV ($p<0,001$), DV y VsinD ($p=0,002$). Las mujeres, con una media de 1,24 (IC 95% -0,47/2,94), tuvieron mayores índices ($p<0,001$) que los varones, con media de -3,72 (IC 95% -5,32/-2,12). En varones (p global $<0,001$) se obtuvieron diferencias entre controles y DV ($p<0,001$), entre DV y DM ($p=0,034$), y entre DV y VsinD ($p=0,005$). En mujeres (p global $<0,001$) fueron diferentes los controles y DV ($p=0,003$), controles y DM ($p<0,001$), y DTA y DM ($p=0,014$) (Figura 20).

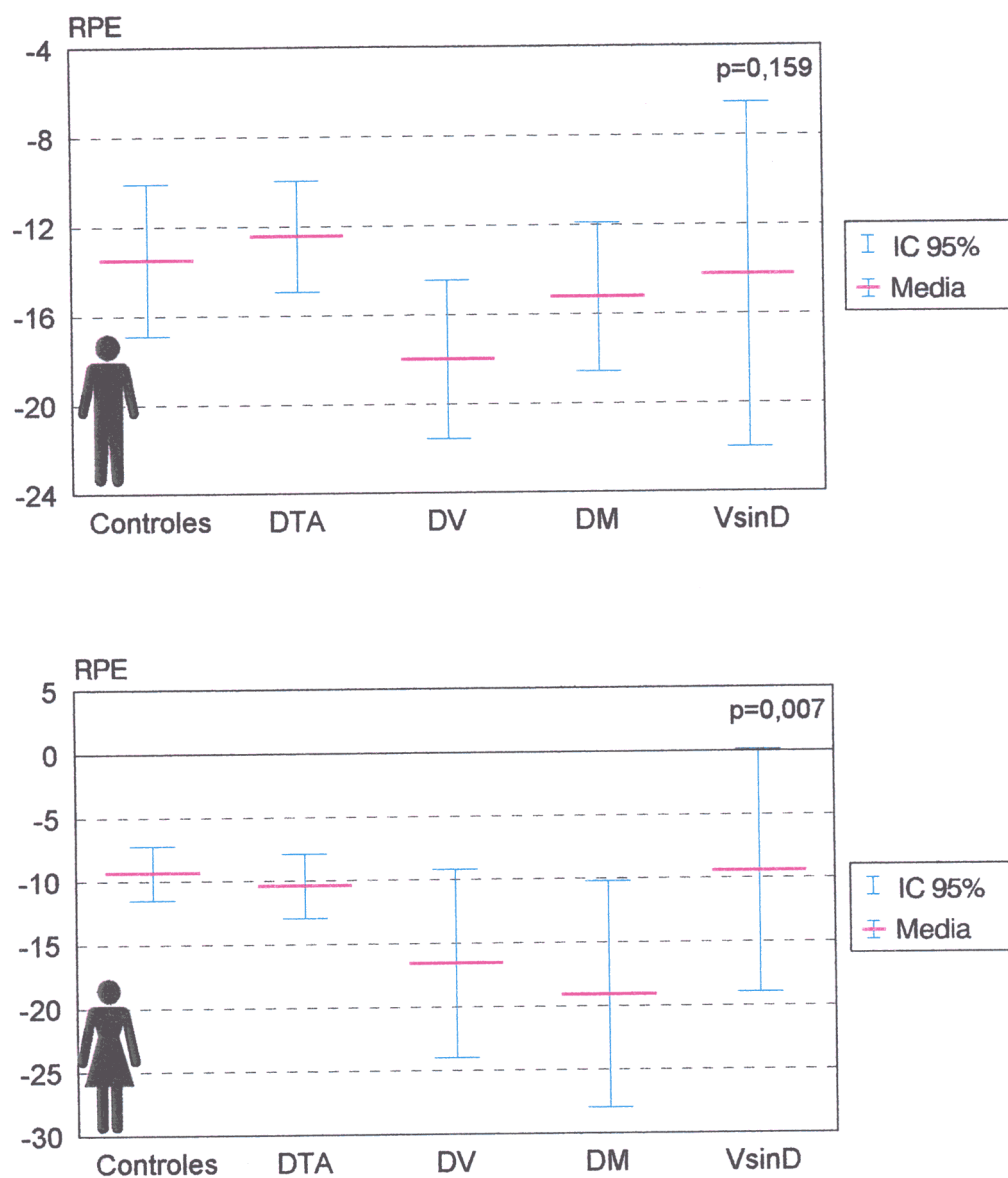
El RPE en hiperventilación (p global $<0,001$) fue diferente entre controles y DV ($p=0,003$), controles y DM ($p=0,048$), DTA y DV ($p=0,002$), y DTA y DM ($p=0,040$). Las mujeres con una media de -11,85 (IC 95% -13,72/-9,98), tuvieron mayores índices ($p=0,009$) que los varones, con una media de -15,20 (IC 95% -16,86/-13,53). En varones no se encontraron diferencias entre los grupos ($p=0,159$). En mujeres (p global $=0,007$), se observaron diferencias entre DM y controles ($p=0,017$), y DTA ($p=0,036$) (Figura 21).

El RPE en apnea (p global $<0,001$) fue diferente entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p=0,015$), DTA y DV ($p<0,001$), y DV y VsinD ($p=0,012$). Las mujeres, con una media de 9,51 (IC 95% 7,47-11,55), tuvieron mayores índices ($p=0,005$) que los varones, con una media de 5,41 (IC 95% 3,36-7,45). En varones (p global $<0,001$) fueron diferentes controles y DV ($p=0,001$), y DV y VsinD ($p=0,004$). En mujeres (p global $=0,003$) fueron diferentes controles y DM ($p=0,008$) (Figura 22).



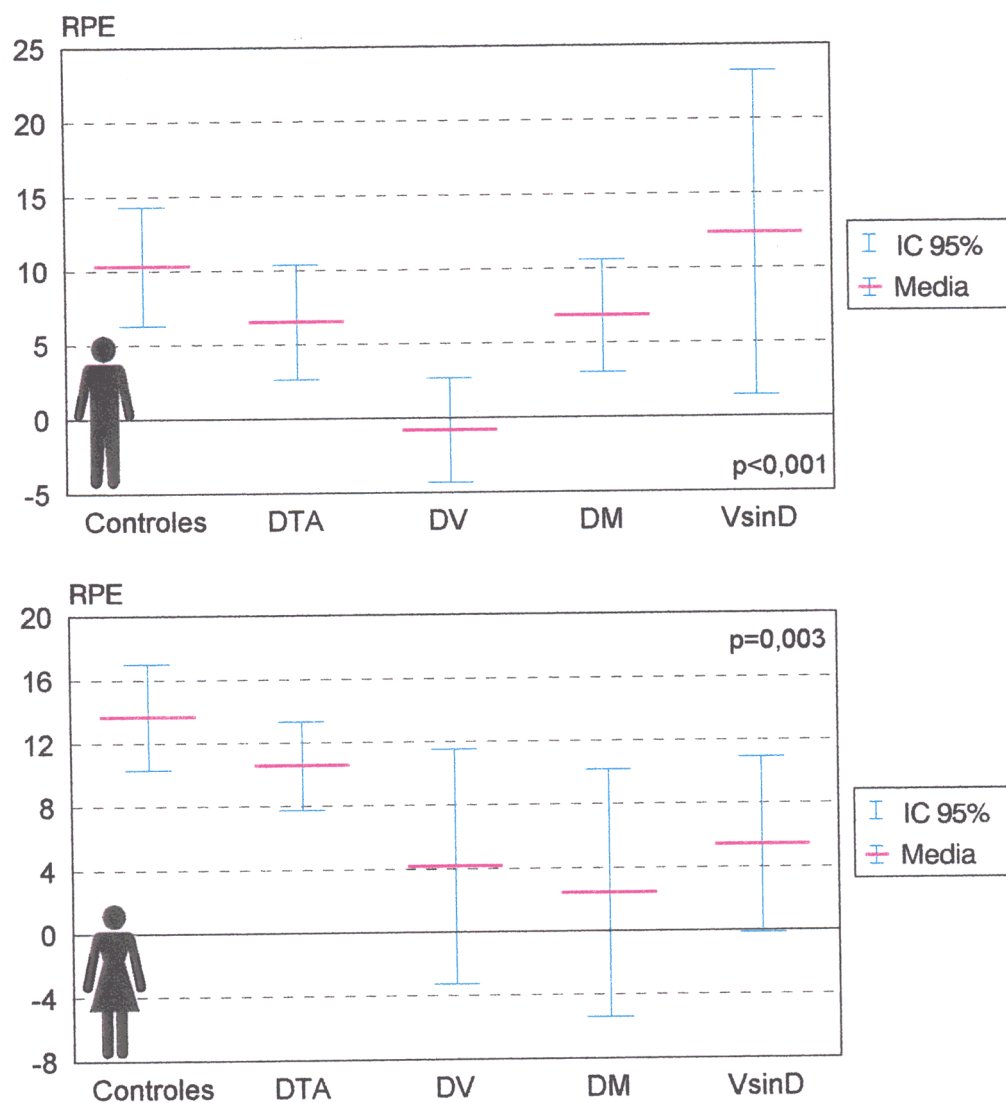
RPE = Rango de Pulsatilidad Efectivo ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 20 : RPE en Reposo, en ambos sexos, por grupos diagnósticos.



RPE = Rango de Pulsatilidad Efectiva ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 21 : RPE en Hiperventilación, en ambos sexos, por grupos diagnósticos.

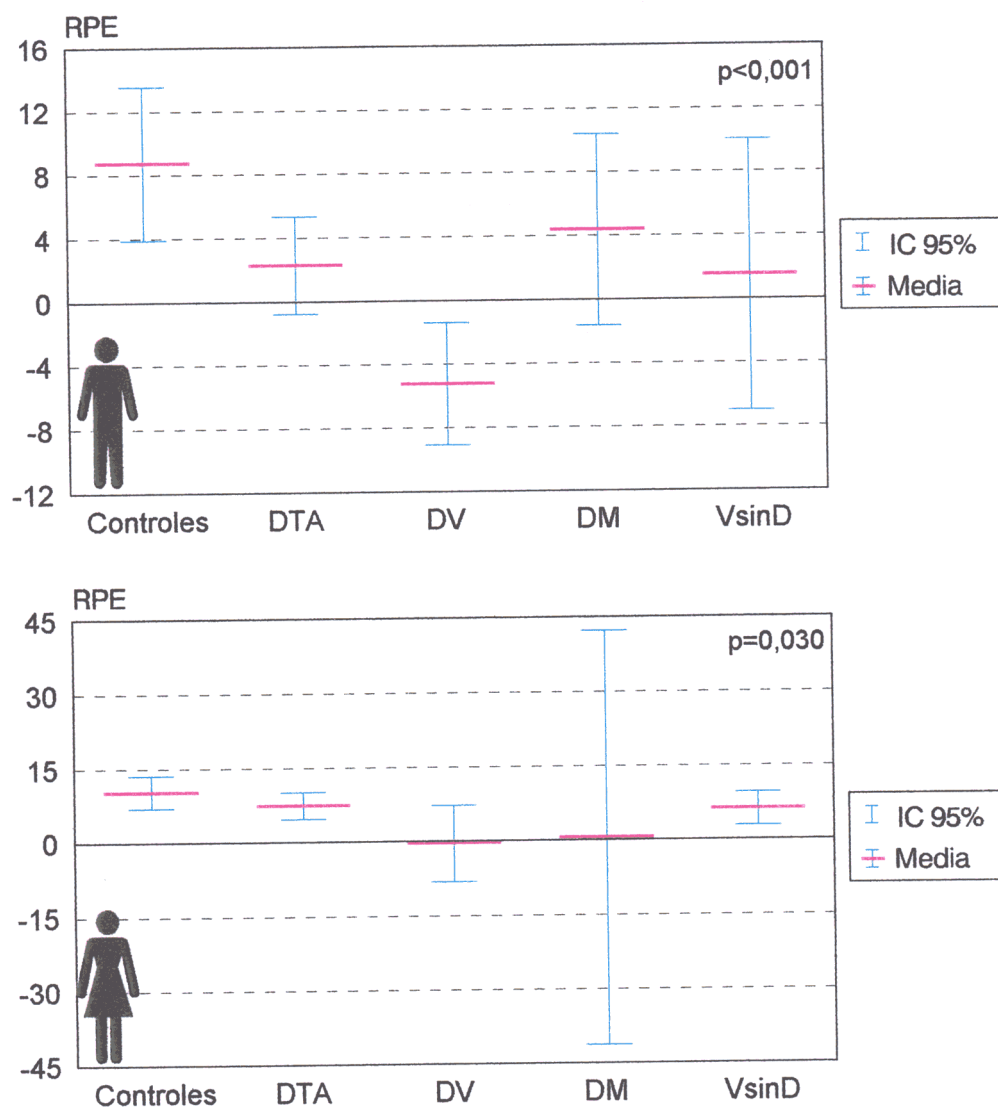


RPE = Rango de Pulsatilidad Efectivo ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 22 : RPE en Apnea, en ambos sexos, por grupos diagnósticos.

El RPE en respiración en circuito cerrado (p global $<0,001$) fue distinto entre controles y DV ($p<0,001$), y DTA y DV ($p<0,001$). Las mujeres, con una media de 6,96 (IC 95% 4,81/9,10), tuvieron mayores índices ($p<0,001$) que los varones, con media de 1,14 (IC 95% -1,18/3,45). En varones, la diferencia global ($p<0,001$) se produjo por lo observado entre controles y DV ($p<0,001$), y entre DV y DM ($p=0,034$). En mujeres

ocurrió ($p=0,030$) por diferencias entre los grupos control y DV ($p=0,027$) (Figura 23).



RPE = Rango de Pulsatilidad Efectivo ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 23 : RPE en Respiración en Circuito cerrado, por sexo y diagnóstico.

Los RVM y sus IC 95%, tras apnea y tras respiración en circuito cerrado se muestran en la Tabla XIII dividido por diagnósticos, y en la Tabla XIV por sexo y diagnóstico.

TABLA XIII : Rango de Vasodilatación Máxima en Apnea y tras Respiración en Circuito Cerrado, por grupos diagnósticos.

RVM apnea	Media	IC 95%
Controles	93,52	89,33-97,72
DTA	91,82	88,49-95,15
DV	58,14	55,08-61,19
DM	76,71	72,38-81,04
VsinD	75,59	64,67-86,51
RVM circ.cerr.	Media	IC 95%
Controles	77,37	73,10-81,63
DTA	71,67	68,11-75,23
DV	46,10	43,12-49,09
DM	71,05	65,67-76,43
VsinD	58,00	51,23-64,77

RVM = Rango de Vasodilatación Máxima ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

El RVM tras apnea (p global $<0,001$) mostró diferencia entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p<0,001$), control y VsinD ($p<0,001$), DTA y DV ($p<0,001$), DTA y DM ($p<0,001$), DTA y VsinD ($p=0,001$), DV y DM ($p<0,001$), y DV y VsinD ($p<0,001$). Las mujeres tuvieron mayores rangos ($p<0,05$) que los varones, con una media de 84,33 (IC 95% 81,09-87,57), frente a una media en varones de 77,91 (IC 95% 74,13-81,69). En varones ($p<0,001$) se produjeron diferencias entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p<0,001$), controles y VsinD ($p<0,001$), DTA y DV ($p<0,001$), DV y DM ($p<0,001$), y DV y VsinD ($p<0,001$), pero no se encontraron diferencias significativas entre DTA y DM ($p=0,053$). En mujeres ($p<0,001$) fueron diferentes el grupo control y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p=0,005$), DTA y DV ($p<0,001$), DTA y DM ($p<0,001$), y

DTA y VsinD ($p=0,019$), no siéndolo DV y DM ($p=1,000$) (Figura 24).

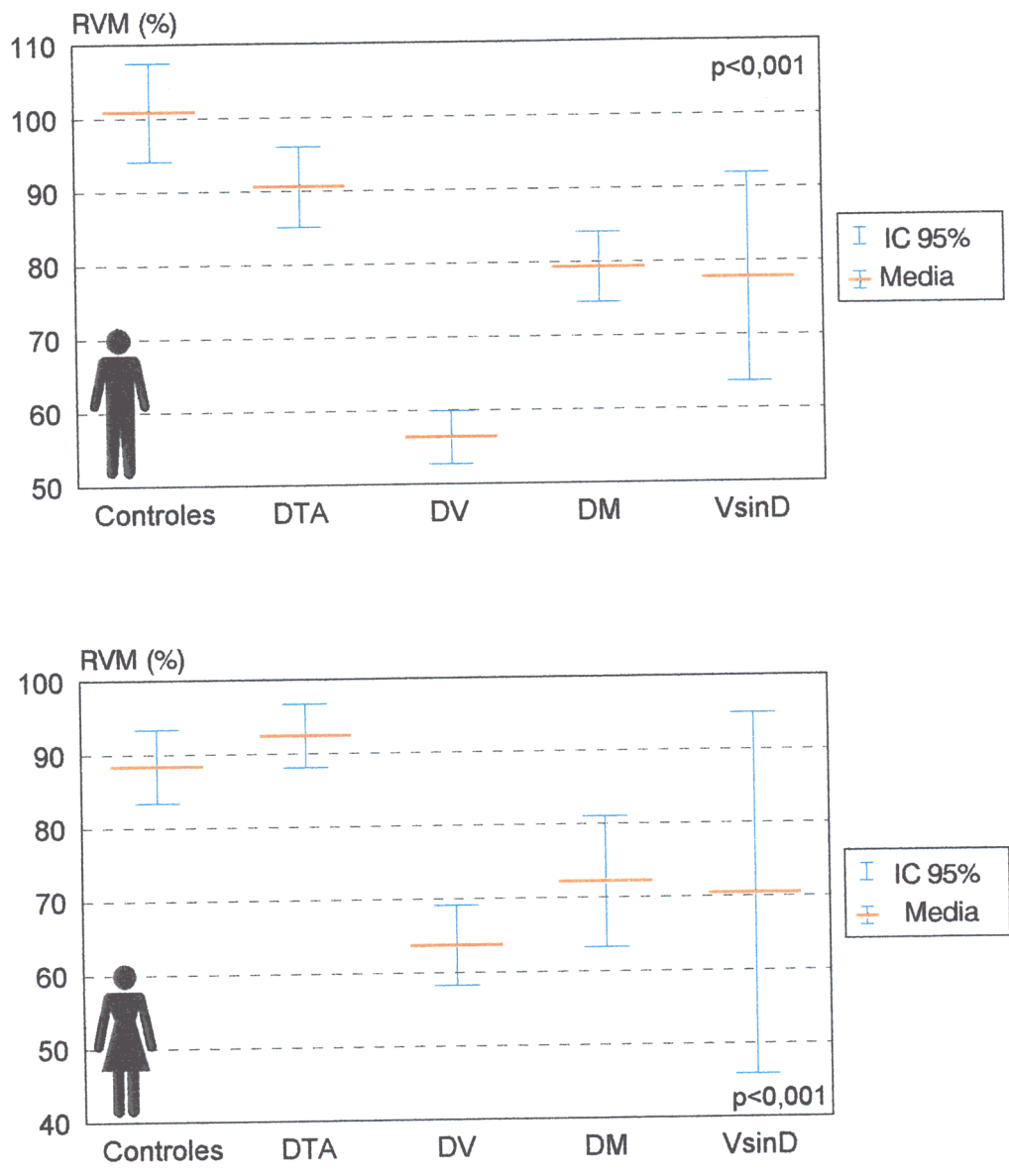
TABLA XIV : Rango de Vasodilatación Máxima en Apnea y tras Respiración en Circuito Cerrado, por sexo y grupos diagnósticos.

VARONES			MUJERES		
RVM en apnea	Media	IC 95%	RVM en apnea	Media	IC 95%
Controles	100,85	94,19-107,50	Controles	88,38	83,40-93,35
DTA	90,60	85,121-96,08	DTA	92,46	88,14-96,77
DV	56,36	52,79-59,94	DV	63,71	58,25-69,18
DM	79,31	74,57-84,04	DM	72,20	63,31-81,09
VsinD	77,75	63,59-91,91	VsinD	70,40	45,84-94,96
RVM circ.cerr	Media	IC 95%	RVM circ.cerr	Media	IC 95%
Controles	80,05	72,75-87,34	Controles	75,40	70,02-80,78
DTA	74,00	66,99-81,01	DTA	70,77	66,50-75,05
DV	43,81	40,58-47,03	DV	53,00	46,86-59,14
DM	71,44	65,21-77,66	DM	69,50	49,99-89,01
VsinD	56,90	49,36-64,44	VsinD	60,20	40,00-80,40

RVM = Rango de Vasodilatación Máxima ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

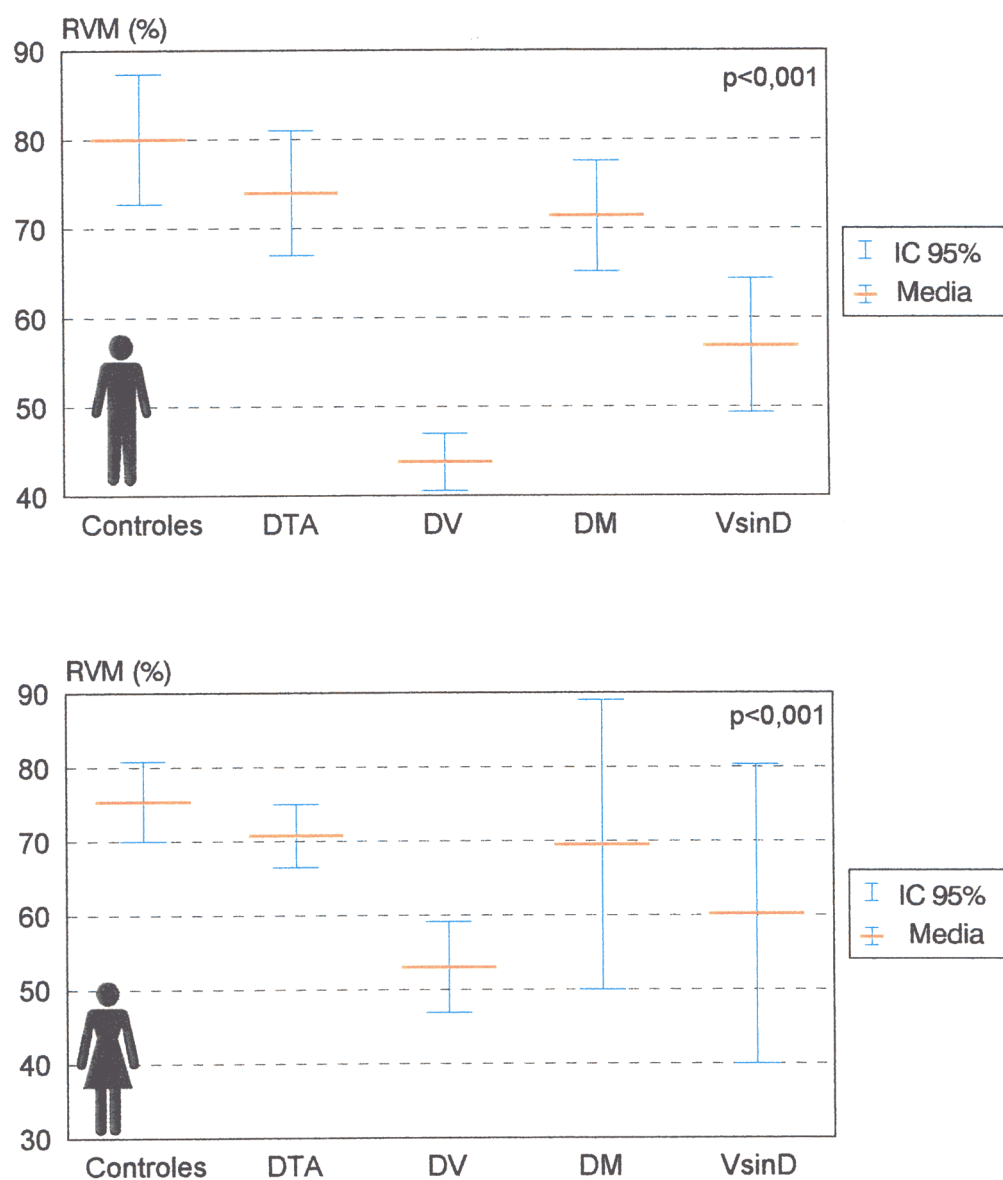
El RVM tras respiración en circuito cerrado (p global $<0,001$) fue diferente entre controles y DV ($p<0,001$), control y VsinD ($p<0,001$), DTA y DV ($p<0,001$), DTA y VsinD ($p=0,004$), DV y DM ($p<0,001$), DV y VsinD ($p=0,042$), y DM y VsinD ($p=0,026$). Las mujeres, con una media de 69,38 (IC 95% 66,27-72,49), tuvieron mayores índices ($p=0,006$) que los varones, con una media de 62,46 (IC 95% 58,60-66,31). En varones ($p<0,001$) fueron diferentes controles y DV ($p<0,001$), controles y VsinD ($p<0,001$), DTA y DV ($p<0,001$), DTA y VsinD ($p=0,009$), DV y DM ($p<0,001$), DV y VsinD ($p=0,041$), y DM y VsinD ($p=0,047$). En mujeres ($p<0,001$) fueron diferentes los controles y DV

($p<0,001$), y DTA y DV ($p=0,001$) (Figura 25).



RVM = Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media en Apnea ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 24 : RVM tras apnea, en ambos sexos, por grupos diagnósticos.



RVM = Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media tras respiración en circuito cerrado ;
 IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 25 : RVM en Respiración en circuito cerrado, por sexo y diagnóstico.

El Índice de Apnea (IA) y sus IC 95% se muestra en las Tablas XV y XVI.

TABLA XV : Indice de Apnea, por grupos diagnósticos.

IA	Media	IC 95%
Controles	0,70	0,64-0,75
DTA	0,63	0,59-0,67
DV	0,37	0,31-0,43
DM	0,51	0,43-0,58
VsinD	0,49	0,35-0,62

IA = Indice de Apnea en Arteria cerebral Media en porcentaje sobre 1; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

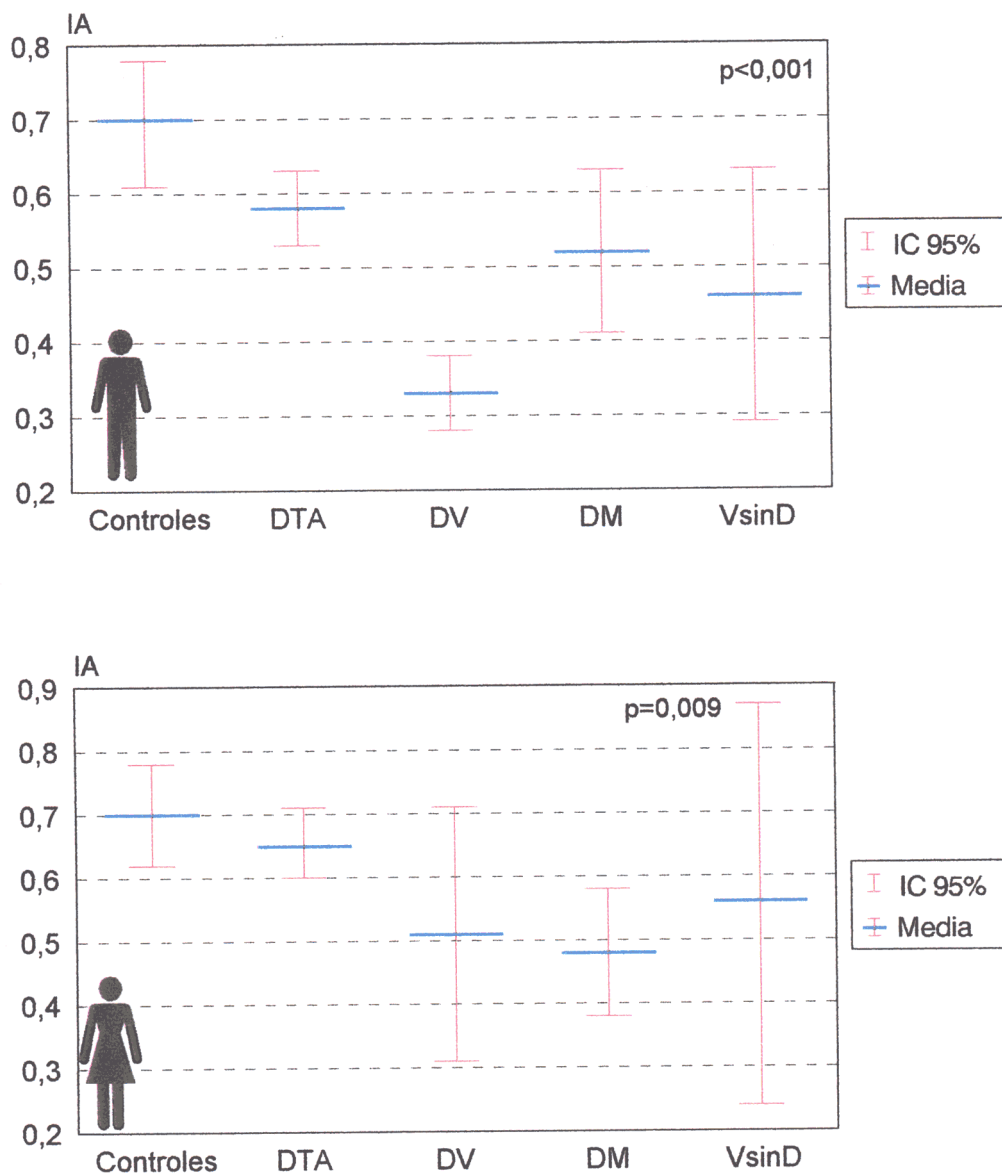
TABLA XVI : Indice de Apnea, por sexo y grupo diagnóstico.

VARONES			MUJERES		
IA	Media	IC 95%	IA	Media	IC 95%
Controles	0,70	0,61-0,78	Controles	0,70	0,62-0,78
DTA	0,58	0,53-0,63	DTA	0,65	0,60-0,71
DV	0,33	0,28-0,38	DV	0,51	0,31-0,71
DM	0,52	0,41-0,63	DM	0,48	0,38-0,58
VsinD	0,46	0,29-0,63	VsinD	0,56	0,24-0,87

IA = Indice de Apnea en Arteria cerebral Media en porcentaje sobre 1; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

El IA (p global $<0,001$) fue diferente entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p<0,001$), controles y VsinD ($p=0,006$), DTA y DV ($p<0,001$), y DV y DM ($p=0,035$). Las mujeres, con una media de 0,63 (IC 95% 0,58-0,67), tuvieron mayores índices ($p<0,001$) que los varones, con una media de 0,50 (IC 95% 0,45-0,54). En varones (p global $<0,001$) se produjeron diferencias entre controles y DV ($p<0,001$), controles y DM ($p=0,032$), controles y VsinD ($p=0,014$), DTA y DV ($p<0,001$), y DV y DM ($p=0,002$). En mujeres ($p=0,009$) fueron diferentes controles y DM ($p=0,023$) (Figura 26).





IA = Índice de Apnea en Arteria cerebral media, en porcentaje sobre 1 ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 26 : Índice de Apnea, en ambos sexos, por grupos diagnósticos.

Se dividieron los grupos de estudio en intervalos de edad, siendo el intervalo 1 el comprendido entre edades de 39 y 59 años, el 2 entre 60 y 79 años, y el 3 entre 80 y 99 años. No se encontraron diferencias entre los grupos diagnósticos divididos por intervalos de edad en la Velocidad en reposo ($p=0,066$), en Hiperventilación ($p=0,860$), en apnea ($p=0,162$), en respiración en circuito cerrado ($p=0,155$), en el RVM en apnea ($p=0,087$) ni

en el RVM en respiración en circuito cerrado ($p=0,057$). Si se obtuvieron diferencias en los índices de resistencia vascular periférica (IP y RPE) (Tabla XVII).

Tabla XVII : IP y RPE por intervalos de edad.

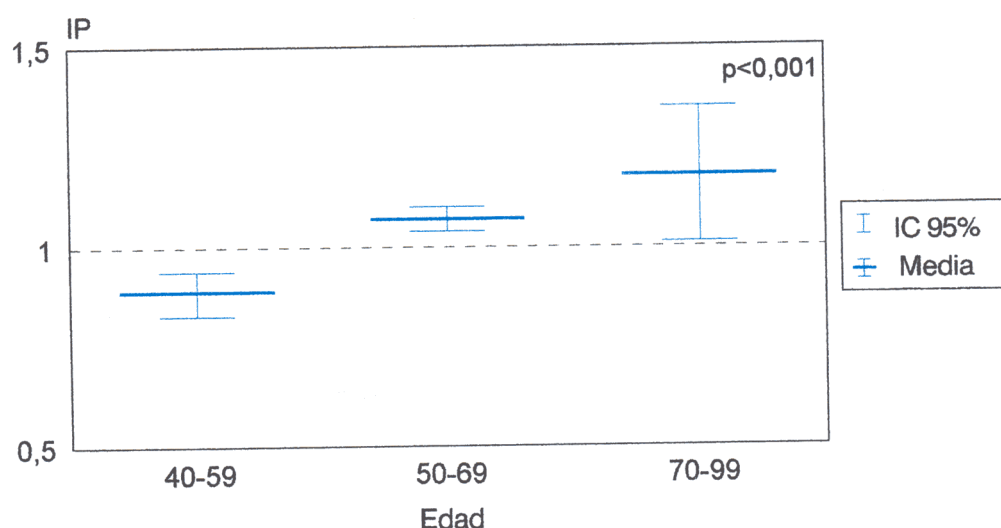
	Int.Edad 1	Int.Edad 2	Int.Edad 3
IP Reposo	0,89(0,83/0,94)	1,07(1,04/1,10)	1,18(1,01/1,35)
IP Hiperv	1,39(1,29/1,50)	1,55(1,49/1,60)	1,79(1,45/2,12)
IP Apnea	0,81(0,75/0,86)	0,94(0,91/0,98)	0,99(0,83/1,15)
IP circ.c	0,81(0,74/0,88)	1,00(0,96/1,02)	1,12(0,87/1,38)
RPE reposo	5,94(3,26/8,62)	-2,16(-3,44/-0,88)	-6,11(-12,0/-0,23)
RPE Hiperv	-9,61(-12,4/-6,81)	-13,88(-15,28/-12,48)	-18,0(-24,09/-11,91)
RPE Apnea	15,64(11,86/19,41)	6,18(4,60/7,77)	5,11(-1,09/11,31)
RPE circ.c1	3,44(9,36-17,52)	3,01(1,34/4,69)	-3,58(-13,04/5,87)

Edad expresada en años ; IP = Índice de Pulsatilidad en Arteria cerebral Media; Hipervent= Hiperventilación ; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; RPE = Rango de Pulsatilidad Efectivo en Arteria cerebral Media; Datos expresados en Media e (IC 95%); IC 95%= Intervalo de confianza al 95%; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

Se objetivaron diferencias en los siguientes test : En el IP en reposo ($p<0,001$) entre los grupos de edad 1 y 2 ($p<0,001$), y 1 y 3 ($p<0,001$) ; En el IP en hiperventilación ($p=0,004$) entre los grupos de edad 1 y 3 ($p=0,003$), y 2 y 3 ($p=0,049$) ; En el IP en apnea ($p=0,003$) entre los grupos de edad 1 y 2 ($p=0,004$), y 1 y 3 ($p=0,020$) ; En el IP en respiración en circuito cerrado ($p<0,001$) entre los grupos de edad 1 y 2 ($p<0,001$), y 1 y 3 ($p<0,001$) ; En el RPE en reposo ($p<0,001$) entre los grupos de edad 1 y 2 ($p<0,001$), y 1 y 3 ($p<0,001$) ; En el RPE en hiperventilación ($p=0,012$) entre los grupos de edad 1 y 3 ($p=0,013$) ; En el RPE en apnea ($p<0,001$) entre los grupos de edad 1 y 2 ($p<0,001$), y 1 y 3 ($p=0,005$) ; Y en el RPE en respiración en circuito cerrado ($p<0,001$) entre los grupos de

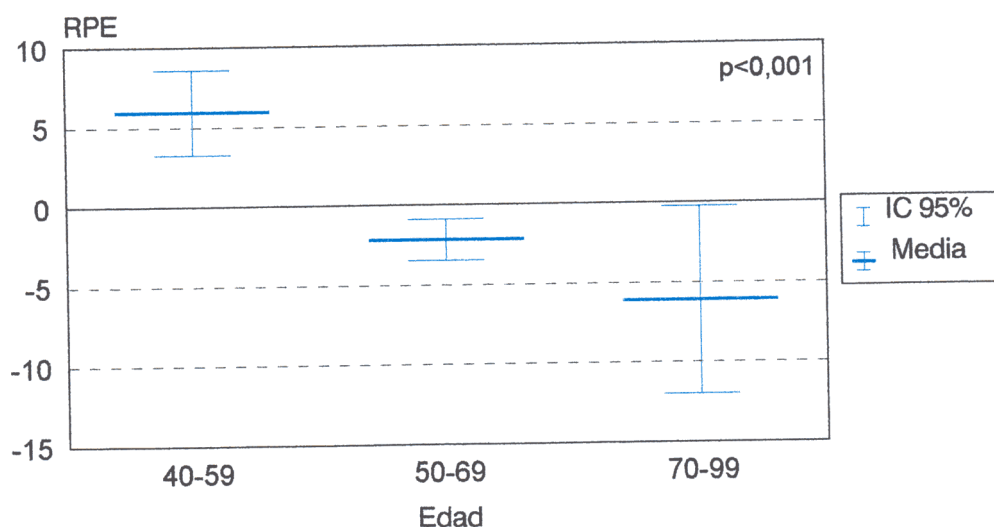
edad 1 y 2 ($p < 0,001$), y 1 y 3 ($p < 0,001$).

Las Figuras 27 a 34 muestran la media e IC 95% del IP y el RPE por intervalos de edad, en cada uno de los test del estudio.



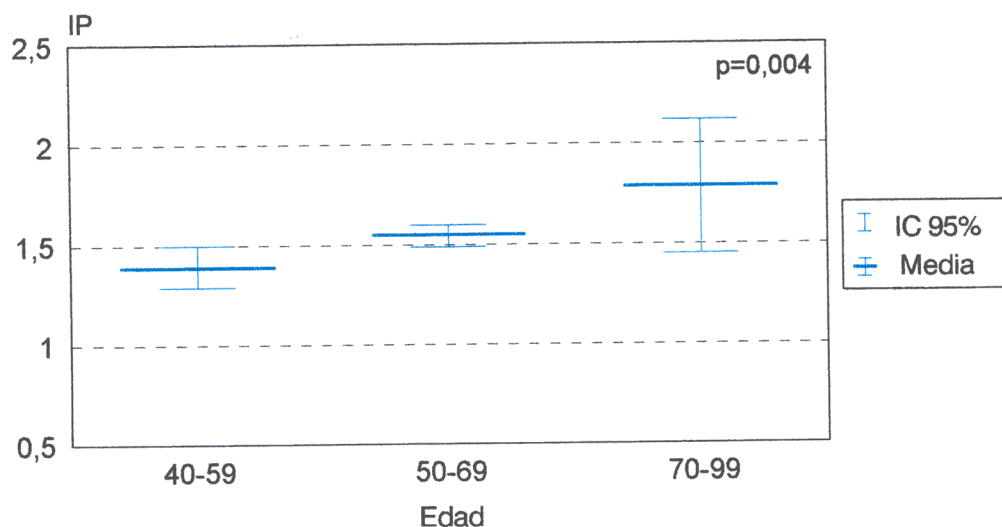
Edad expresada en años ; IP = Índice de Pulsatilidad ; Datos expresados en Media e (IC 95%) ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 27 : Índice de Pulsatilidad en reposo por intervalos de edad.



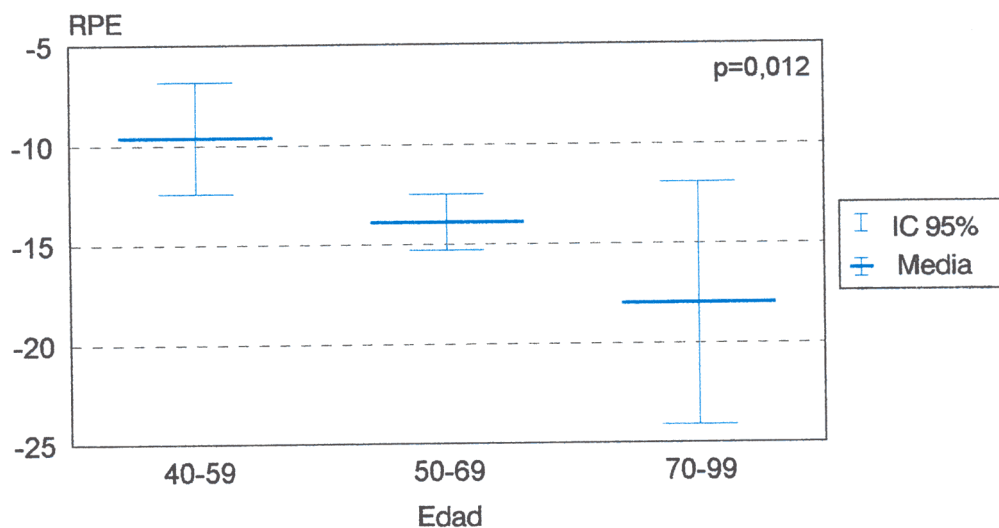
Edad expresada en años ; RPE = Rango de Pulsatilidad Efectiva ; Datos expresados en Media e (IC 95%) ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 28 : Rango de Pulsatilidad Efectiva en reposo por intervalos de edad.



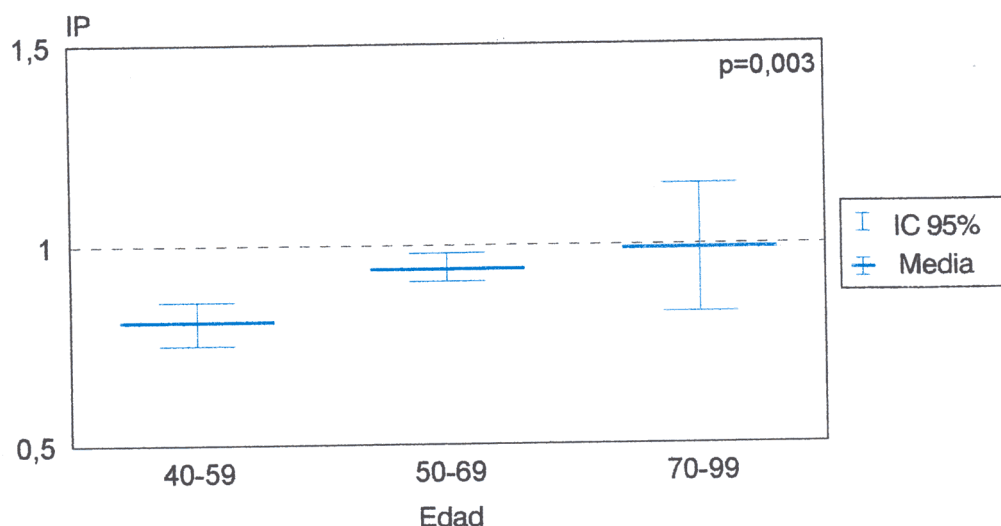
Edad expresada en años ; IP = Índice de Pulsatilidad en Arteria cerebral Media tras Hiperventilación ; Datos expresados en Media e (IC 95%) ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 29 : Índice de Pulsatilidad en hiperventilación por intervalos de edad.



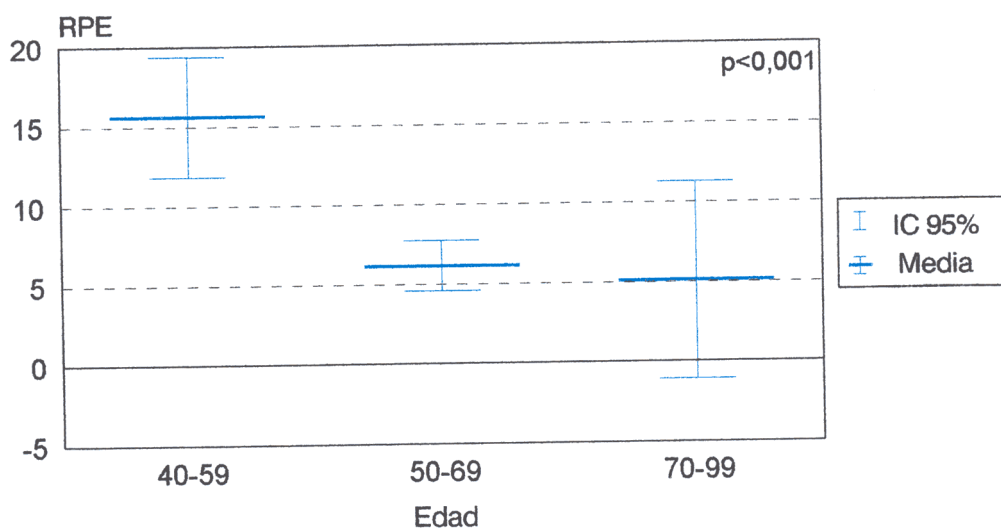
Edad expresada en años ; RPE = Rango de Pulsatilidad Efectiva en Arteria cerebral Media tras Hiperventilación ; Datos expresados en Media e (IC 95%) ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

FIGURA 30 : Rango de Pulsatilidad Efectiva en hiperventilación por intervalos de edad.



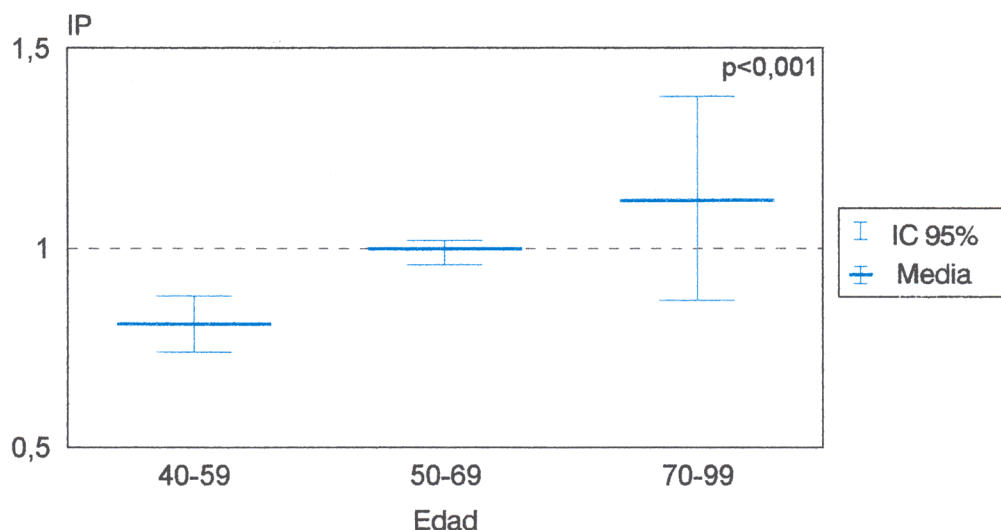
Edad expresada en años ; IP = Índice de Pulsatilidad en Arteria cerebral Media en Apnea; Datos expresados en Media e (IC 95%); IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 31 : Índice de Pulsatilidad en apnea por intervalos de edad.



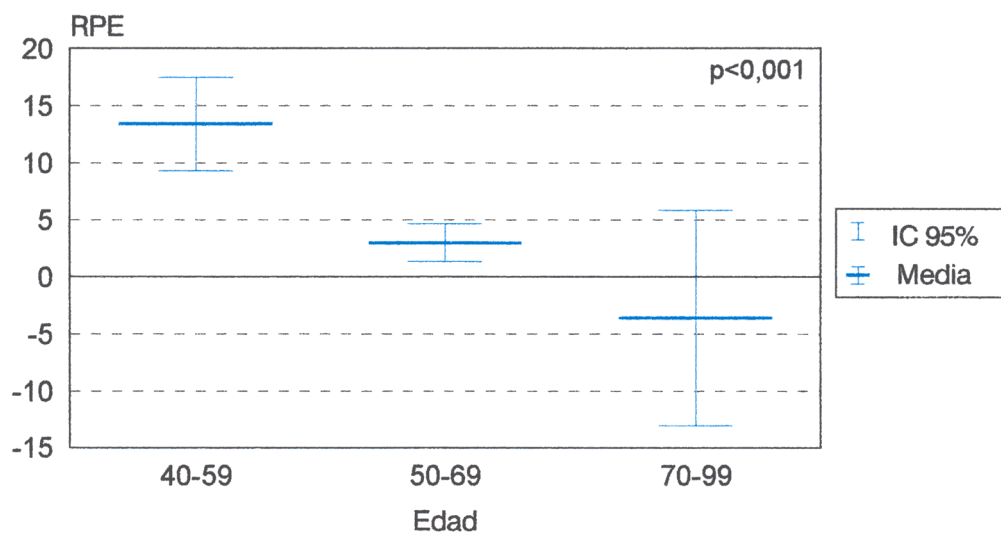
Edad expresada en años ; RPE = Rango de Pulsatilidad Efectiva en Arteria cerebral Media en Apnea ; Datos expresados en Media e (IC 95%); IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 32 : Rango de Pulsatilidad Efectiva en apnea por intervalos de edad.



Edad expresada en años ; IP = Índice de Pulsatilidad en Arteria cerebral Media tras respiración en circuito cerrado ; Datos expresados en Media e (IC 95%) ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 33 : Índice de Pulsatilidad en respiración en circuito cerrado por intervalos de edad.



Edad expresada en años ; RPE = Rango de Pulsatilidad Efectiva en Arteria cerebral Media tras respiración en circuito cerrado ; Datos expresados en Media e (IC 95%) ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia .

FIGURA 34 : Rango de Pulsatilidad Efectiva en respiración en circuito cerrado por intervalos de edad.

Se encontró una correlación entre el grado de deterioro DSM-IV, y el RVM tras respiración en circuito cerrado ($p=0,014$), para cada uno de los grupos diagnósticos (Tabla XVIII), que no existió para el RVM tras apnea ($p=0,385$) ni el IA ($p=0,795$).

Tabla XVIII : RVM tras respiración en circuito cerrado por grupos de DSM-IV y grupos de estudio.

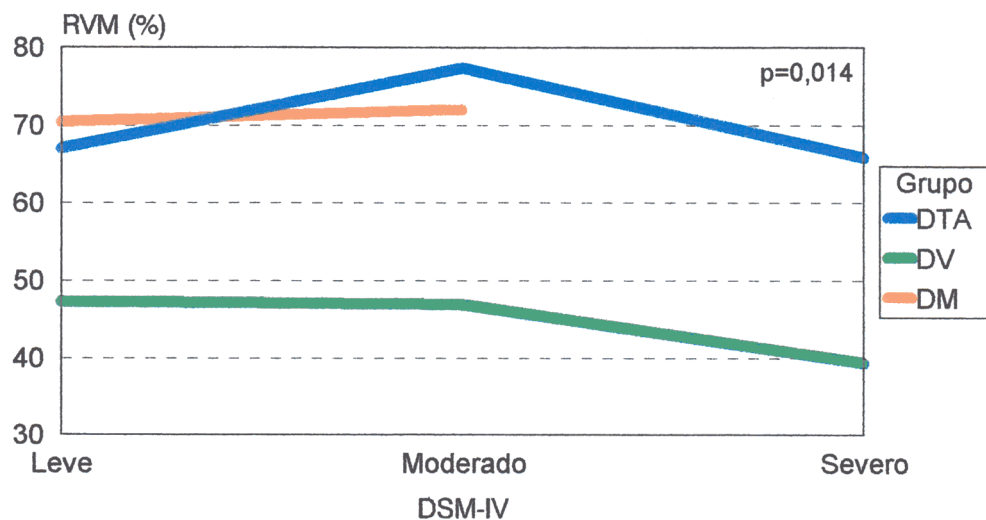
DSM-IV	Grupo Diagnóstico	RVM*	IC 95%
1	DTA	67	45-110
	DV	47,26	34-75
	DM	70,42	54-82
2	DTA	77,39	55-100
	DV	46,84	16-70
	DM	72	55-95
3	DTA	65,80	56-89
	DV	39,33	30-44

RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; *Media del RVM ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia ; 0= no deterioro ; 1= demencia leve ; 2= demencia moderada ; 3= demencia severa.

Como se puede observar, solamente dentro del grupo de DV se observa una clara disminución del RVM tras respiración en circuito cerrado al avanzar su grado de demencia, pasando de una media de 47,26 en estadio leve, a 46,84 con estadio moderado y 39,33 en estadio severo (Figura 35).

Se dividieron los grupos de estudio por intervalos según el MEC, siendo el intervalo 0 entre puntuaciones de 28 a 35, el 1 entre 20 y 27, el 2 entre 10 y 19, y el 3 entre 0 y 9. Se encontró una correlación significativa entre la puntuación obtenida en el MEC, para cada uno de los grupos diagnósticos, y la respuesta vasomotora medida por el RVM tras apnea ($p=0,016$), que no existió para el RVM tras respiración en circuito

cerrado($p=0,153$) ni el IA ($p=0,185$) (Tabla XIX).



RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; * Media del RVM ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta.

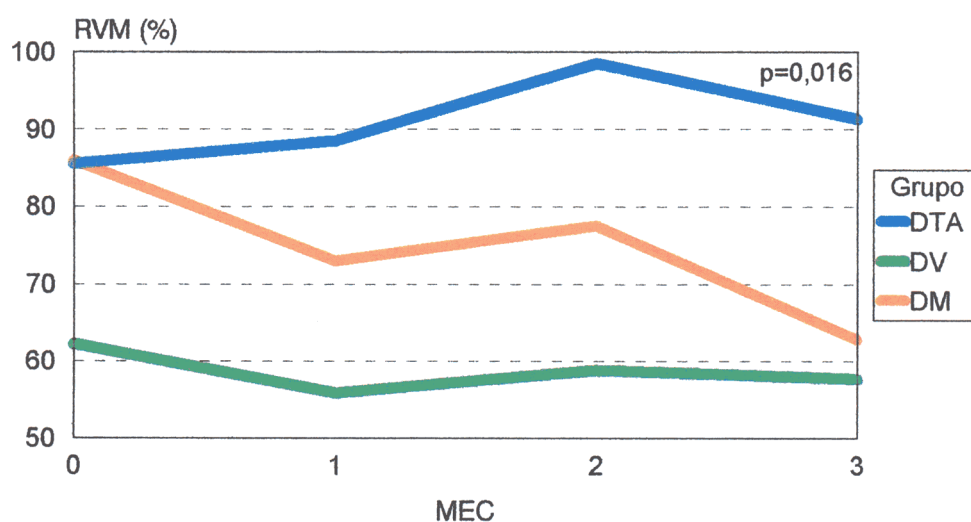
Figura 35 : Media del RVM tras respiración en circuito cerrado por grupos de DSM-IV y grupos de estudio.

Tabla XIX : RVM tras apnea por grupos de MEC y grupos de estudio.

MEC	Grupo Diagnóstico	RVM*	IC 95%
0	DTA	85,50	65-106
	DV	62,15	47-81
	DM	85,90	61-107
1	DTA	88,44	66-115
	DV	55,79	26-76
	DM	72,83	60-87
2	DTA	98,50	69-121
	DV	58,77	33-73
	DM	77,40	40-104
3	DTA	91,31	65-100
	DV	57,63	42-70
	DM	62,75	53-75

MEC= Miniexamen Cognitivo ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; * Media del RVM ; IC 95%= Intervalo de confianza al 95% ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; 0= MEC entre 28 y 35 puntos ; 1= MEC entre 20 y 27 puntos ; 2= MEC entre 10 y 19 puntos ; 3= MEC entre 0 y 9 puntos.

En este caso encontramos, solamente dentro del grupo de DM, una clara disminución del RVM tras apnea al empeorar en la puntuación del MEC, pasando de una media de 85,90 con MEC entre 28 y 35, a 72,83 con MEC entre 20 y 27, a 77,40 con MEC entre 10 y 19, y 62,75 con MEC entre 0 y 9. Menor diferencia, pero también apreciable ocurre en el grupo III (DV), que pasa de una media de 62,15 con MEC de 28 a 35 puntos, a 55,79 con MEC entre 20 y 27, a 58,77 con MEC entre 10 y 19, y a 57,63 con MEC entre 0 y 9 puntos (Figura 36).



MEC= Miniexamen Cognitivo ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; *Medias del RVM ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta; 0= MEC entre 28 y 35 puntos; 1= MEC entre 20 y 27 puntos; 2= MEC entre 10 y 19 puntos ; 3= MEC entre 0 y 9 puntos.

Figura 36 : Media del RVM tras apnea por grupos de MEC y grupos de estudio.

Se dividieron los pacientes de estudio según la existencia en TAC o IRM de leucoaraiosis, y según los grados de la misma definidos previamente en Material y Métodos (Tabla XX). Se encontró relación entre la existencia o no de lucencias periventriculares y varias de las variables del estudio : En la velocidad en apnea ($p=0,001$), en concreto en la

diferenciación de la no existencia de leucoaraiosis y el grado 1 ($p<0,001$) ; En la velocidad en respiración en circuito cerrado ($p<0,001$) en la diferenciación de la no existencia de leucoaraiosis y el grado 1 ($p<0,001$), y el grado 1 y 2 ($p=0,004$) ; En el IP en reposo ($p<0,001$) en la diferenciación de la no existencia de leucoaraiosis y el grado 1($p=0,017$), entre la no existencia de leucoaraiosis y el grado 2 ($p<0,00$), entre la no existencia y el grado 4 ($p<0,001$), entre el grado 3 y el 4 ($p=0,018$), y entre el 4 y el 5 ($p=0,030$); En el IP en hiperventilación ($p<0,001$), por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y el grado 1 ($p=0,036$) y el grado 2 ($p=0,001$); En el IP en apnea ($p<0,001$), por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y grado 1 ($p=0,006$), el grado 2 ($p=0,013$) y el 4 ($p<0,001$), entre el grado 1 y el 4 ($p=0,006$), entre el grado 2 con el 4 ($p=0,001$), entre el grado 3 y el 4 ($p=0,004$), y entre el 4 y el 5 ($p<0,001$); En el IP en respiración en circuito cerrado ($p<0,001$), por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y los grados 1($p<0,001$), 2 ($p=0,017$) y 4 ($p<0,001$), entre el grados 3 y el 4 ($p=0,015$), y entre el grado 4 y el 5 ($p=0,004$) ; En el RPE en reposo ($p<0,001$), por la diferenciación entre la no existencia de leucoaraiosis y el grado 1($p=0,044$), el grado 2 ($p<0,001$), y el grado 4 ($p=0,001$); En el RPE en hiperventilación ($p<0,001$) por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y los grados 2 ($p=0,008$) y 4 ($p=0,022$); En el RPE en apnea ($p<0,001$) por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y los grados 2 ($p=0,007$) y 4 ($p=0,002$); En el RPE en respiración en circuito cerrado($p<0,001$) por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y los grados 1 ($p=0,002$), 2 ($p=0,003$) y 4 ($p<0,001$), y entre el 4 y el 5 ($p=0,018$); En el RVM en apnea ($p<0,001$) por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y los grados 1 ($p<0,001$), 2 ($p<0,001$), 3 ($p=0,013$) y 4 ($p=0,004$) ; En el RVM en respiración en circuito cerrado ($p<0,001$) por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y los grados 1 ($p<0,001$), 2 ($p<0,001$), 3 ($p=0,001$) y 4 ($p<0,001$) ; En el

IA ($p<0,001$) por la diferencia entre la no existencia de leucoaraiosis y los grados 1 ($p<0,001$) y 3 ($p=0,039$). No hubo correlación con la velocidad en reposo ($p=0,322$), ni en hiperventilación ($p=0,427$).

Tabla XX : Variables principales y grados de leucoaraiosis.

LEUCOARAIOSIS	No (n=119) Grado 3 (n=5)	Grado 1 (n=21) Grado 4 (n=6)	Grado 2 (n=29) Grado 5 (n=9)
V_{acm} reposo*	42,78(41,44-44,13) 43,06(24,65-61,47)	38,19(35,22-41,17) 44,21(31,30-57,12)	42,89(38,60-47,18) 42,89(36,63-49,13)
V_{acm} Hipervent*	27,38(26,30-28,47) 28,66(19,51-37,81)	25,11(22,51-27,71) 29,45(22,53-36,37)	28,53(25,72-31,34) 28,29(25,90-30,69)
V_{acm} Apnea*	62,85(60,40-65,30) 53,20(35,15-71,24)	48,38(43,63-53,13) 55,67(37,25-74,08)	57,66(51,28-64,03) 58,22(53,10-63,35)
V_{acm} circ.cerr*	57,03(54,74-59,32) 47,48(31,56-63,40)	41,76(38,91-44,61) 48,88(33,75-64,02)	54,88(48,20-61,56) 52,52(44,10-60,94)
IP reposo*	1,03(0,99-1,07) 0,99(0,84-1,15)	1,21(1,05-1,36) 1,45(1,32-1,57)	1,25(1,15-1,34) 1,07(0,93-1,21)
IP Hipervent*	1,48(1,41-1,54) 1,46(1,06-1,86)	1,77(1,52-2,02) 1,97(1,57-2,37)	1,82(1,61-2,02) 1,47(1,33-1,61)
IP Apnea*	0,89(0,86-0,92) 0,95(0,58-1,32)	1,08(0,94-1,22) 1,44(1,05-1,88)	1,04(0,95-1,14) 0,88(0,76-1,01)
IP circ.cerr*	0,95(0,91-0,99) 0,92(0,76-1,07)	1,17(1,03-1,32) 1,33(1,21-1,45)	1,11(1,02-1,20) 0,93(0,84-1,02)
RPE reposo*	-0,35(-1,89/1,19) 0,00(-7,40/7,40)	-6,81(-12,56/-1,06) -15,50(-18,60/-12,40)	-9,59(-13,37/-5,80) -2,56(-7,25/2,14)
RPE Hipervent*	-12,35(-14,19/-10,52) -12,40(-22,08/-2,72)	-17,57(-23,01/-12,13) -26,17(-35,11/-17,23)	-18,83(-23,93/-15,72) -11,22(-16,84/-5,60)
RPE Apnea*	8,51(6,41/10,62) 6,20(-4,57/16,97)	1,10(-4,18/6,37) -9,83(-15,08/-4,59)	0,31(-3,91/4,53) 6,78(1,28/12,28)
RPE circ.cerr*	5,61(3,27/7,95) 3,80(-4,31/11,91)	-4,63(-9,85/0,58) -14,00(-19,55/-8,45)	-3,77(-8,51/0,97) 4,11(-1,40/9,62)
RVM Apnea*	84,24(80,84-87,64) 57,60(50,28-64,92)	60,33(51,94-68,73) 57,33(47,25-67,41)	66,72(61,93-71,52) 71,78(63,27-80,28)
RVM circ.cerr*	69,69(66,39-72,98) 43,80(39,93-47,67)	46,84(41,03-52,65) 42,50(33,83-51,17)	55,27(49,90-60,64) 56,89(45,56-68,22)
IA*	0,57(0,53-0,61) 0,26(0,21-0,31)	0,31(0,22-0,39) 0,37(0,15-0,59)	0,48(0,38-0,59) 0,51(0,33-0,68)

*Todos los datos expresados en media e (IC 95%); IC 95%= Intervalo de confianza al 95%; V_{acm} = Velocidad en Arteria cerebral Media; Hipervent= Hiperventilación; Circ.cerr = Respiración en circuito cerrado; IP = Índice de Pulsatilidad; EPR = Rango de Pulsatilidad Efectivo; RVM = Rango de Vasodilatación Máxima; IA= Índice de apnea; Velocidades expresadas en centímetros/segundo; RVM expresados en %; DTA= Demencia Tipo Alzheimer; DV= Demencia Vascular; DM= Demencia Mixta; VsinD= Vasculares sin Demencia; n= Número de pacientes.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si tenían o no leucoaraiosis, para buscar una correlación entre esta variable, el grupo diagnóstico el que pertenecía el

paciente y las variables de respuesta vasomotora (IA, RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado) (Tabla XXI).

Tabla XXI : Presencia de leucoaraiosis, por diagnósticos.

		RVM tras apnea	RVM circ.cerr	IA
DTA	NO LEUCOARA	91,62(1,71) (n=71)	72,10(1,81) (n=59)	0,62(2,20) (n=71)
	SI LEUCOARA	99,00(1,00) (n=2)	59,00(3,00) (n=2)	0,77(2,00) (n=2)
DV	NO LEUCOARA	53,82(3,89) (n=11)	42,60(1,50) (n=5)	0,33(4,08) (n=11)
	SI LEUCOARA	59,15(1,63) (n=47)	46,51(1,64) (n=43)	0,38(3,62) (n=47)
DM	NO LEUCOARA	78,07(2,67) (n=28)	75,25(3,16) (n=12)	0,53(4,95) (n=28)
	SI LEUCOARA	73,77(3,55) (n=13)	64,75(3,44) (n=8)	0,45(5,76) (n=13)
VsinD	NO LEUCOARA	82,44(8,02) (n=9)	59,14(4,54) (n=7)	0,57(2,01) (n=9)
	SI LEUCOARA	67,88(5,49) (n=8)	57,00(4,65) (n=8)	0,39(9,99) (n=8)

*Datos expresados en media y (Error estandar de la media) ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima (expresado en %) ; circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IA= Índice de apnea ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia ; NO LEUCOARA= no existencia de leucoaraiosis en TAC o IRM ; SI LEUCOARA= existencia de leucoaraiosis en TAC o IRM ; n= Número de pacientes.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el grupo diagnóstico, la existencia o no de leucoaraiosis y el RVM tras apnea ($p=0,581$), el RVM tras respiración en circuito cerrado ($p=0,163$), ni el IA ($p=0,463$).

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si tenían o no infartos cerebrales en TAC o IRM, para buscar una correlación entre esta variable, el grupo diagnóstico el que pertenecía el paciente y el IA, RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado. Estos datos se exponen en la Tabla XXII.

Tabla XXII : Existencia de infartos cerebrales, por grupos diagnósticos y variables de respuesta vasomotora.

		RVM tras apnea	RVM circ.cerr	IA
DTA	NO INF	91,82(1,67) (n=73)	71,67(1,78) (n=61)	0,63(2,16) (n=73)
	SI INF	-- (n=0)	-- (n=0)	-- (n=0)
DV	NO INF	59,96(1,83) (n=24)	45,86(1,50) (n=22)	0,34(3,77) (n=24)
	SI INF	56,85(2,26) (n=34)	46,31(2,46) (n=26)	0,39(4,44) (n=34)
DM	NO INF	77,04(3,23) (n=25)	70,36(1,99) (n=14)	0,55(5,56) (n=25)
	SI INF	76,19(2,27) (n=16)	72,67(7,68) (n=6)	0,43(4,25) (n=16)
VsinD	NO INF	73,22(8,79) (n=9)	53,56(4,24) (n=9)	0,45(8,42) (n=9)
	SI INF	78,25(5,26) (n=8)	64,67(3,45) (n=6)	0,53(9,79) (n=8)

*Todos los datos expresados en media y (Error estandar de la media); ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media (expresado en %); circ.cerr = Respiración en circuito cerrado; IA= Índice de apnea; DTA= Demencia Tipo Alzheimer; DV= Demencia Vascular; DM= Demencia Mixta; VsinD= Vasculares sin Demencia; NO INF= no existencia de infartos cerebrales en TAC o IRM; SI INF= existencia de infartos cerebrales en TAC o IRM; n= Número de pacientes .

No se encontró relación significativa entre el grupo diagnóstico, la existencia o no de infartos y el IA ($p=0,954$), el RVM tras apnea ($p=0,684$), ni el RVM tras respiración en circuito cerrado ($p=0,316$).

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si tenían o no lesiones lacunares en TAC o IRM, para buscar una correlación entre esta variable, el grupo diagnóstico el que pertenecía el paciente y las variables de respuesta vasomotora (IA, RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado). La Tabla XXIII expone dichos parámetros.

Tabla XXIII : Existencia de lesiones lacunares cerebrales, por grupos diagnósticos y variables de respuesta vasomotora.

		RVM tras apnea	RVM circ.cerr	IA
DTA	NO LAGUN	91,28(1,67) (n=71)	70,80(1,73) (n=59)	0,63(2,21) (n=71)
	SI LAGUN	111,00(7,00) (n=2)	97,50(2,50) (n=2)	0,62(6,00) (n=2)
DV	NO LAGUN	58,50(2,69) (n=26)	44,14(2,05) (n=22)	0,42(5,78) (n=26)
	SI LAGUN	57,84(1,73) (n=32)	47,77(2,10) (n=26)	0,34(2,80) (n=32)
DM	NO LAGUN	75,93(2,70) (n=29)	72,83(3,61) (n=12)	0,49(5,08) (n=29)
	SI LAGUN	78,58(3,44) (n=12)	68,38(3,53) (n=8)	0,54(4,93) (n=12)
VsinD	NO LAGUN	83,30(6,36) (n=10)	62,62(2,09) (n=8)	0,53(7,54) (n=10)
	SI LAGUN	64,57(7,13) (n=7)	52,71(5,94) (n=7)	0,42(0,11) (n=7)

*Todos los datos expresados en media y (Error estandar de la media) ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media (expresado en %) ; circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IA= Índice de apnea ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia ; NO LAGUN= no existencia de lesiones lacunares cerebrales en TAC o IRM ; SI LAGUN= existencia de lesiones lacunares en TAC o IRM ; n= Número de pacientes .

No se encontró relación significativa entre el grupo diagnóstico, la existencia o no de lagunas cerebrales y el IA ($p=0,293$), el RVM tras apnea ($p=0,731$), ni el RVM tras respiración en circuito cerrado ($p=0,517$).

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si tenían o no lesiones vasculares cerebrales (leucoaraiosis, infartos y/o lesiones lacunares), para buscar una correlación entre esta variable, el grupo diagnóstico el que pertenecía el paciente y las variables de respuesta vasomotora (IA, RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado). La Tabla XXIV expone dichos parámetros.

Tabla XXIV : Existencia de lesiones vasculares cerebrales, por grupos diagnósticos y variables de respuesta vasomotora.

		RVM tras apnea	RVM circ.cerr	IA
DTA	NO LESIONES	91,28(1,67) (n=71)	70,80(1,73) (n=59)	0,63(2,21) (n=71)
	SI LESIONES	111,00(7,00) (n=2)	97,50(2,50) (n=2)	0,62(6,00) (n=2)
DV	NO LESIONES	61,64(3,10) (n=11)	44,73(2,12) (n=11)	0,40(6,69) (n=11)
	SI LESIONES	57,32(1,73) (n=47)	46,51(1,83) (n=37)	0,36(3,42) (n=47)
DM	NO LESIONES	76,65(4,24) (n=17)	71,13(2,30) (n=8)	0,57(7,69) (n=17)
	SI LESIONES	76,75(2,18) (n=24)	71,00(4,10) (n=12)	0,46(3,59) (n=24)

*Todos los datos expresados en media y (Error estandar de la media) ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media (expresado en %) ; circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IA= Indice de apnea ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; NO LESIONES= no existencia de lesiones vasculares cerebrales en TAC o IRM ; SI LESIONES= existencia de lesiones vasculares cerebrales en TAC o IRM ; n= Número de pacientes.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el grupo diagnóstico, la existencia o no de lesiones cerebrales vasculares y el RVM tras apnea ($p=0,211$), el RVM tras respiración en circuito cerrado ($p=0,491$), ni el IA ($p=0,084$).

Se dividieron a los pacientes en tres grupos según si no tenían factores de riesgo vascular, si tenían 1 o 2 factores, o si tenían 3 o más, para buscar una correlación entre esta variable, el grupo diagnóstico el que pertenecía el paciente y las variables de respuesta vasomotora (IA, RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado). La Tabla XXV expone dichos parámetros.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el grupo diagnóstico, la existencia o no de factores de riesgo vascular y el número los mismos, y el IA ($p=0,148$), el RVM tras apnea ($p=0,906$), ni el RVM tras respiración en circuito cerrado ($p=0,553$).

Tabla XXV : Existencia de factores de riesgo, por grupos diagnósticos y variables de respuesta vasomotora.

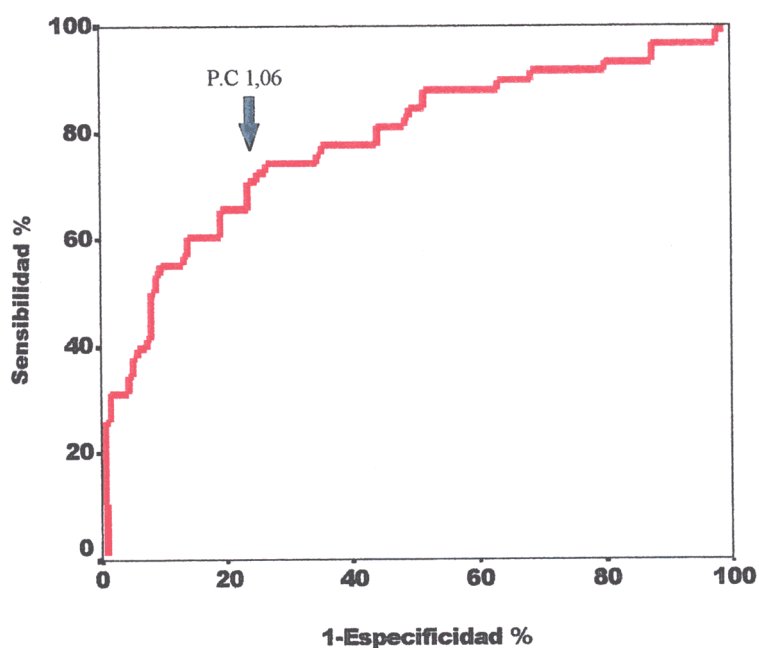
		RVM tras apnea	RVM circ.cerr	IA
CONTR	NO FACTORES	90,90(3,28) (n=21)	76,17(3,42) (n=18)	0,72(5,24) (n=21)
	1 o 2 FACTO	94,83(2,69) (n=42)	78,00(2,73) (n=34)	0,69(3,37) (n=42)
	3 o MAS FAC	-- (n=0)	-- (n=0)	-- (n=0)
DTA	NO FACTORES	94,05(2,14) (n=41)	74,36(2,49) (n=33)	0,63(3,19) (n=41)
	1 o 2 FACTO	87,47(2,53) (n=30)	69,15(2,59) (n=26)	0,62(2,94) (n=30)
	3 o MAS FAC	111,50(2,50) (n=2)	60,00(3,00) (n=2)	0,73(2,00) (n=2)
DV	NO FACTORES	60,10(2,45) (n=10)	51,00(3,00) (n=10)	0,46(0,14) (n=10)
	1 o 2 FACTO	59,69(2,24) (n=32)	43,79(2,32) (n=24)	0,36(2,79) (n=32)
	3 o MAS FAC	53,81(2,69) (n=16)	46,57(2,12) (n=14)	0,35(4,49) (n=16)
DM	NO FACTORES	74,50(4,11) (n=10)	69,50(4,92) (n=4)	0,44(5,33) (n=10)
	1 o 2 FACTO	75,48(2,56) (n=27)	72,42(3,67) (n=12)	0,46(3,62) (n=27)
	3 o MAS FAC	90,50(6,89) (n=4)	58,50(5,66) (n=4)	0,96(0,17) (n=4)
VsinD	NO FACTORES	57,33(6,49) (n=3)	50,33(7,31) (n=3)	0,38(2,33) (n=3)
	1 o 2 FACTO	79,50(5,62) (n=14)	59,92(3,43) (n=12)	0,51(7,51) (n=14)
	3 o MAS FAC	-- (n=0)	-- (n=0)	-- (n=0)

*Todos los datos expresados en media y (Error estandar de la media) ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media (expresado en %) ; circ.cerr = Respiración en circuito cerrado ; IA= Índice de apnea ; CONTR= grupo control ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia ; NO FACTORES= no factores de riesgo vascular en historia clínica ; 1 o 2 FACTO= 1 o 2 factores de riesgo vascular en historia clínica ; 3 o MAS FAC= presencia de 3 o más factores de riesgo vascular en historia clínica.

5.2. ESTUDIO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Se realizó un estudio de sensibilidad y especificidad para las variables IP en reposo, RPE en reposo, RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado, e IA, en la diferenciación de los diagnósticos de grupo control y DTA frente a DV, grupo control y DTA frente a DM, grupo control y DTA frente a VsinD, DV frente a DM, y DV frente a VsinD. Los datos del mismo se muestran en la Tabla XXVI.

Las Figuras 37 a 49 muestran las principales curvas COR del estudio de sensibilidad y especificidad.



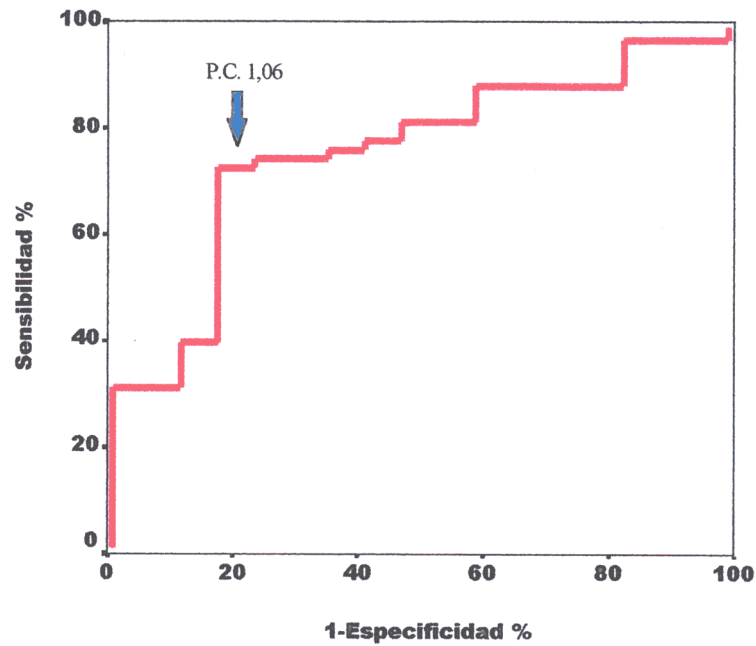
IP= Índice de Pulsatilidad ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 37 : Curva COR del IP en reposo en la diferenciación de los diagnósticos de grupo control y DTA frente a DV.

Tabla XXVI : Estudio de sensibilidad y especificidad.

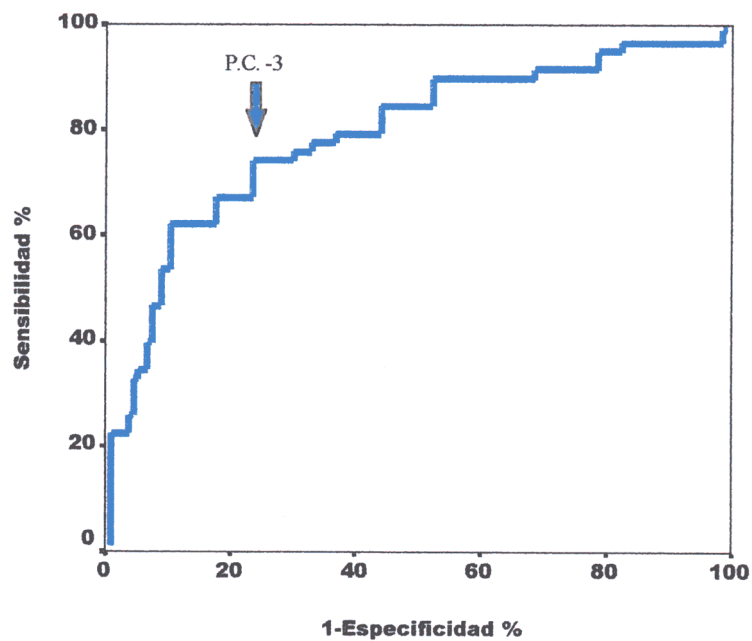
Diagnósticos	PC	SEN	ESP	VPP	VPN	CPP	CPN	ABC
IP en reposo								
I y II - III	1,06	72,4%	73,5%	53,8%	86,2%	2,74	0,38	0,77453
I y II - IV	1,04	61,0%	67,6%	36,2%	85,2%	1,88	0,58	0,65943
I y II - V	0,97	52,9%	52,2%	12,2%	89,9%	1,11	0,90	0,54498
III - IV	1,13	56,9%	61,0%	67,3%	50,0%	1,46	0,71	0,65943
III - V	1,06	72,4%	76,5%	91,3%	44,8%	1,88	0,58	0,74848
RPE en reposo								
I y II - III	-3	74,1%	76,5%	57,3%	87,4%	3,15	0,34	0,80426
I y II - IV	0	73,2%	63,2%	37,5%	88,7%	1,99	0,42	0,67979
I y II - V	1	64,7%	55,9%	15,5%	92,7%	1,47	0,63	0,54844
III - IV	-6	62,1%	63,4%	70,6%	54,2%	1,70	0,60	0,63036
III - V	-2	75,9%	82,4%	93,6%	50,0%	4,30	0,29	0,76673
RVM tras apnea								
I y II - III	70	89,7%	92,6%	83,9%	95,5%	12,19	0,11	0,97401
I y II - IV	83	75,6%	70,6%	43,7%	90,6%	2,57	0,35	0,76991
I y II - V	81	70,6%	73,5%	25,0%	95,2%	2,67	0,40	0,74784
III - IV	68	86,2%	75,6%	83,3%	79,5%	3,53	0,18	0,86817
III - V	66	75,9%	64,7%	88,0%	44,0%	2,15	0,37	0,74696
RVM tras respiración en circuito cerrado								
I y II - III	56	87,5%	86,7%	73,7%	94,2%	6,59	0,14	0,94580
I y II - IV	73	55,5%	51,3%	16,7%	86,6%	1,13	0,88	0,57212
I y II - V	64	73,3%	69,9%	24,4%	95,2%	2,44	0,38	0,79410
III - IV	57	89,6%	90,0%	95,6%	78,3%	8,96	0,12	0,95521
III - V	54	85,4%	66,7%	89,1%	58,8%	2,56	0,22	0,78125
IA								
I y II - III	0,50	77,6%	75,0%	57,0%	88,7%	3,10	0,30	0,85465
I y II - IV	0,54	41,5%	35,3%	16,2%	66,7%	0,64	1,66	0,29098
I y II - V	0,56	41,2%	41,9%	8,1%	85,1%	0,71	1,40	0,29563
III - IV	0,38	63,8%	68,3%	74,0%	57,1%	2,01	0,53	0,68860
III - V	0,35	60,3%	64,7%	85,4%	32,4%	1,71	0,61	0,64858

IP= Índice de pulsatilidad ; RPE= Rango de pulsatilidad efectivo ; RVM= Rango de Vasodilatación Máxima (en %) ; IA= Índice de apnea; PC= Punto de corte óptimo ; SEN= Sensibilidad ; ESP= Especificidad ; VPP= Valor Predictivo Positivo ; VPN= Valor Predictivo Negativo ; CPP= Cociente de Probabilidad Positivo ; CPN= Cociente de Probabilidad Negativo ; ABC= Area Bajo la Curva COR; I= grupo I, Controles ; II= grupo II, Demencia Tipo Alzheimer ; III= grupo III, Demencia Vascular ; IV= grupo IV, Demencia Mixta ; V= grupo V, Vasculares sin Demencia.



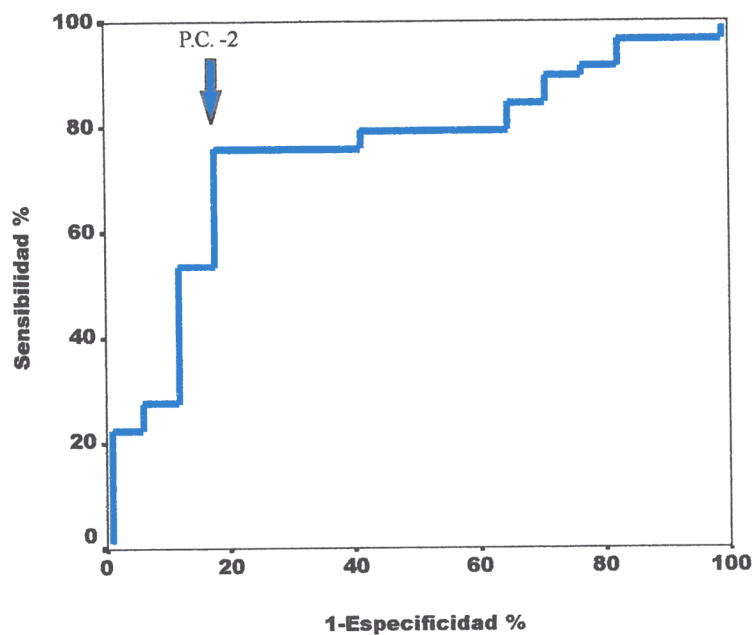
IP = Índice de Pulsatilidad ; DV= Demencia Vascular ; VsinD= Vasculares sin Demencia; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 38 : Curva COR del IP en reposo en la diferenciación de los diagnósticos de DV frente a VsinD.



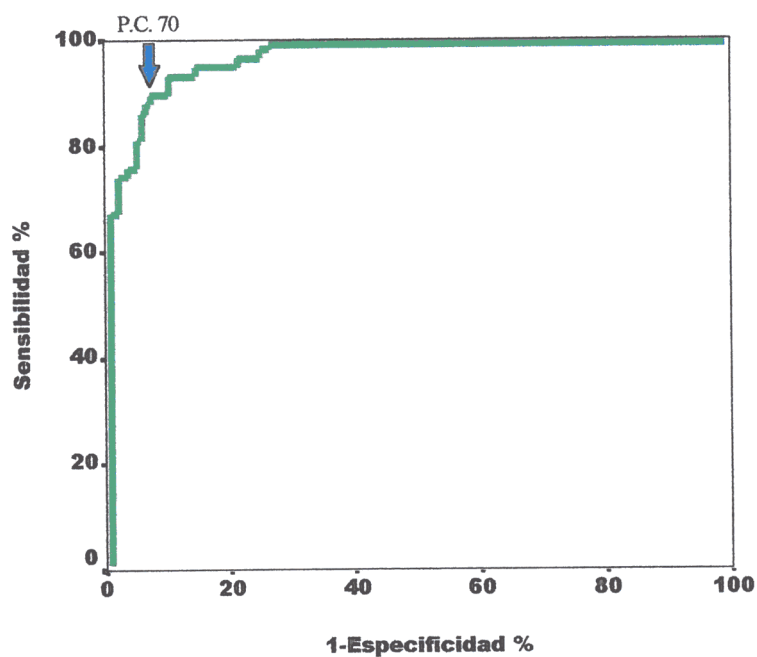
RPE = Rango de Pulsatilidad Efectivo ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 39 : Curva COR del RPE en reposo en la diferenciación de grupo control y DTA frente a DV.



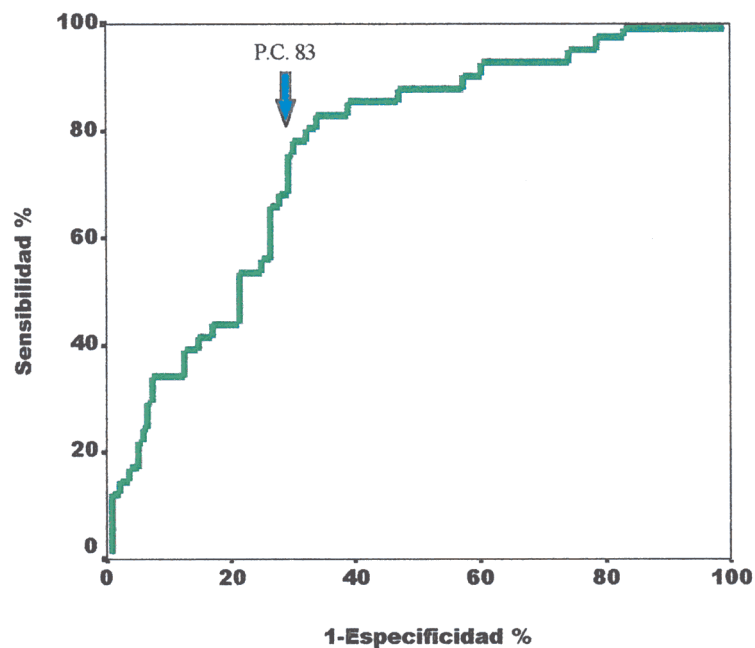
RPE = Rango de Pulsatilidad Efectivo ; DV= Demencia Vascular ; VsinD= Vasculares sin Demencia; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 40 : Curva COR del RPE en reposo en la diferenciación de los diagnósticos de DV frente a VsinD.



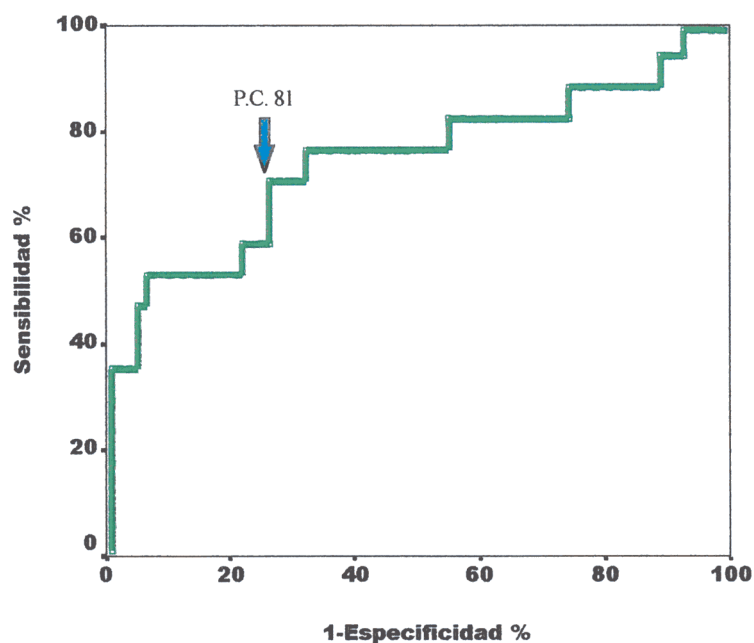
RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 41 : Curva COR del RVM tras apnea en la diferenciación de los diagnósticos de grupo control y DTA frente a DV.



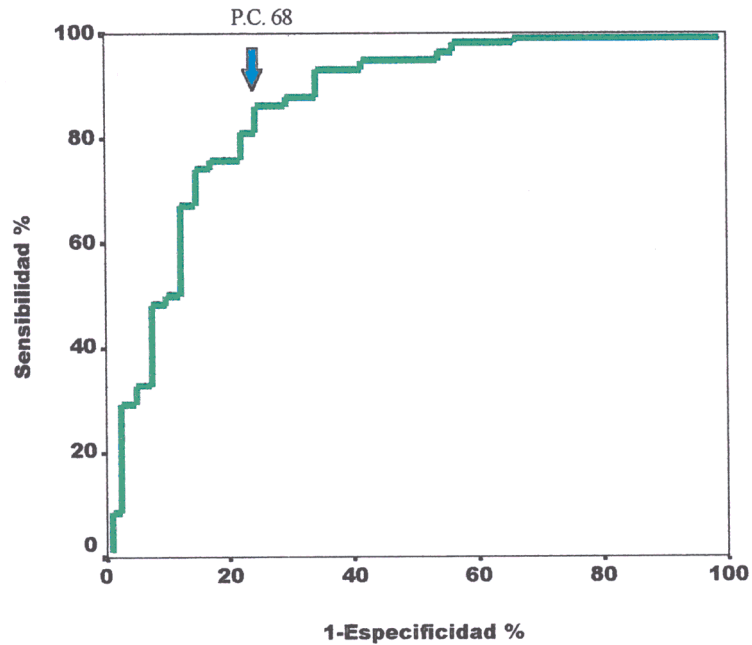
RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DM= Demencia Mixta; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 42 : Curva COR del RVM tras apnea en la diferenciación de los diagnósticos de grupo control y DTA frente a DM.



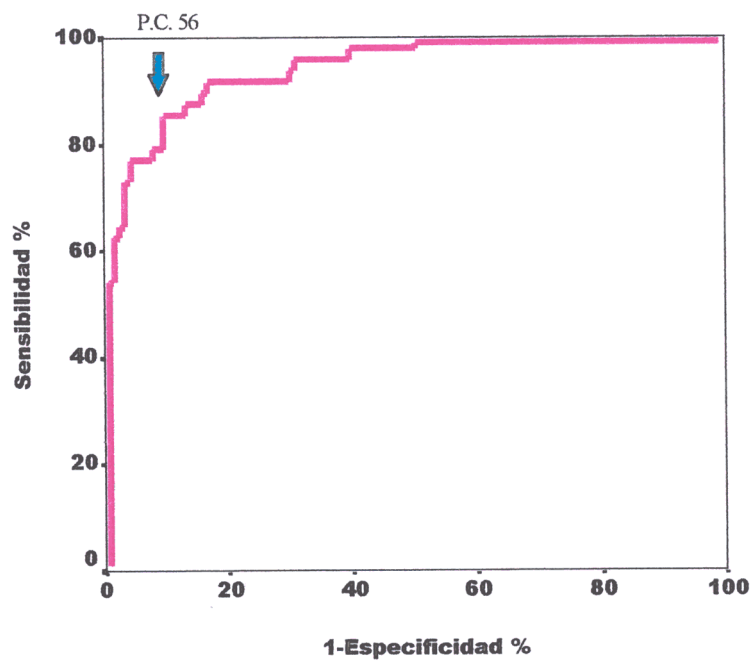
RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; VsinD= Vasculares sin Demencia;
P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 43 : Curva COR del RVM tras apnea en la diferenciación de los diagnósticos de grupo control y DTA frente a VsinD.



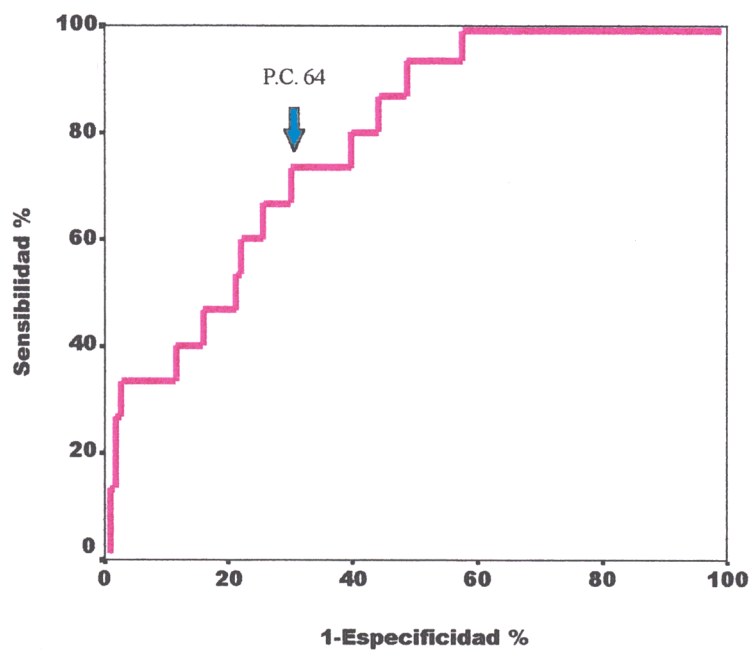
RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 44 : Curva COR del RVM tras apnea en la diferenciación de DV y DM.



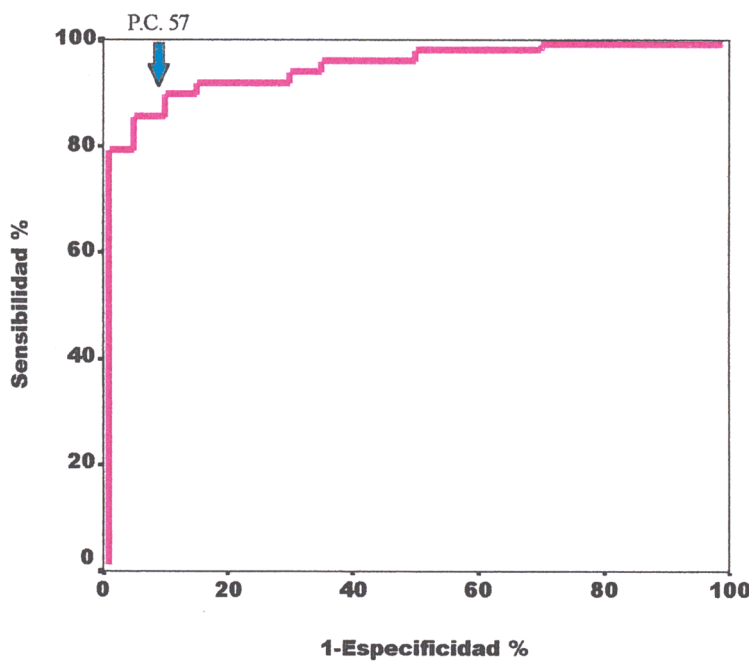
RVM= Rango de vasodilatación máxima ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 45 : Curva COR del RVM tras respiración en circuito cerrado en la diferenciación de controles y DTA frente a DV.



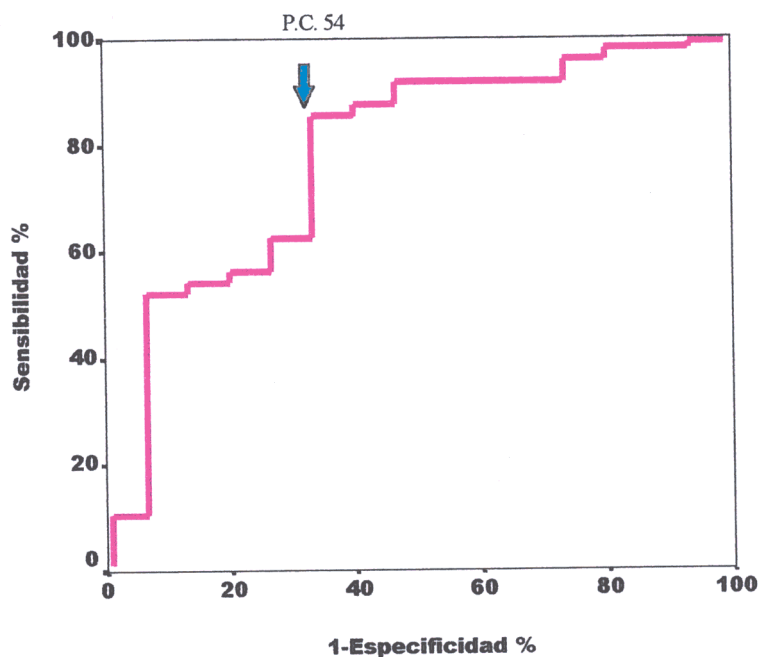
RVM= Rango de vasodilatación máxima ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; VsinD= Vasculares sin Demencia; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 46 : Curva COR del RVM tras respiración en circuito cerrado en la diferenciación de los diagnósticos de grupo control y DTA frente a VsinD.



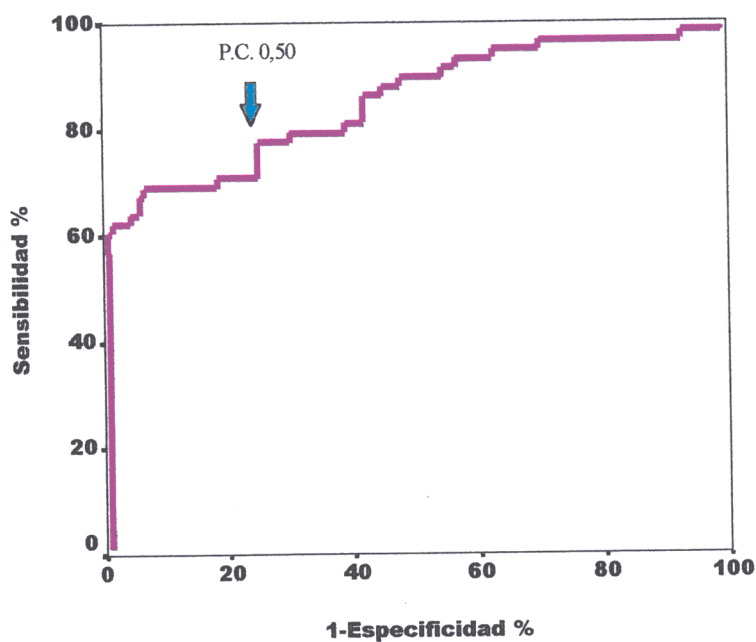
RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 47 : Curva COR del RVM tras respiración en circuito cerrado en la diferenciación de DV frente a DM.



RVM= Rango de Vasodilatación Máxima ; DV= Demencia Vascular ; VsinD= Vasculares sin Demencia; P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 48 : Curva COR del RVM tras respiración en circuito cerrado en la diferenciación de los diagnósticos de DV frente a VsinD.



IA = Índice de Apnea ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular, P.C.= Punto de corte óptimo.

FIGURA 49 : Curva COR del IA en la diferenciación de los diagnósticos de grupo control y DTA frente a DV.

5.3. REGRESION LINEAL

Se efectuó un modelo de regresión lineal con las variables Sexo, Edad, Diagnóstico, y puntuación en el MEC, usando como variable dependiente la V_{acm} en reposo, para la predicción del diagnóstico de DV. La β , su IC 95% y p se muestran en la Tabla XXVII.

Tabla XXVII : Factores asociados a la V_{acm} en reposo en los 130 sujetos a estudio.

	β	IC 95%	p
Constante	51,94	48,05/55,80	<0,001
Sexo Varón	-6,06	-8,16/-3,96	<0,001
MEC entre 15 y 27	-5,75	-9,17/-2,32	0,001
MEC entre 0 y 14	-8,92	-12,83/-5,02	<0,001
Edad entre 60 y 79	1,13	-2,08/4,34	0,489
Edad entre 80 y 99	1,88	-0,33/4,09	0,095
Diagnóstico Control	-4,80	-8,73/-0,86	0,017
Diagnóstico DTA	-2,70	-5,55/0,16	0,064
Diagnóstico DM	-0,44	-3,60/2,74	0,785
Diagnóstico VsinD	-5,38	-10,35/-0,42	0,035

*R del modelo ajustado = 0,45 ; **R cuadrado del modelo ajustado = 0,169 ; IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; MEC= Miniexamen cognoscitivo de Lobo ; V_{acm} = Velocidad en arteria cerebral media en reposo ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

Como se observa por la R y R cuadrado del modelo ajustado, no se obtienen buenas correlaciones entre la variable dependiente V_{acm} en reposo, y los factores predictores de DV, aun cuando se obtiene significación estadística adecuada en la predicción de la V_{acm} en reposo por el sexo, puntuación del MEC, y para los diagnósticos de sujetos sanos y vasculares sin deterioro.

Se efectuó un modelo de regresión lineal con las variables Sexo, Edad, Diagnóstico, y puntuación en el MEC, usando como variable dependiente el IP en reposo, para la predicción del diagnóstico de DV (Tabla XXVIII).

Tabla XXVIII : Factores asociados al IP en reposo en los 130 sujetos a estudio.

	β	IC 95%	p
Constante	1,26	1,11/1,32	<0,001
Sexo Varón	5,26	-0,004/0,11	0,070
MEC entre 15 y 27	1,57	-0,07/1,11	0,740
MEC entre 0 y 14	-1,01	-0,01/0,10	0,850
Edad entre 60 y 79	-0,17	-0,26/-0,08	<0,001
Edad entre 80 y 99	-6,71	-0,13/-0,01	0,028
Diagnóstico Control	-0,24	-0,35/-0,13	<0,001
Diagnóstico DTA	-0,20	-0,28/-0,12	<0,001
Diagnóstico DM	-0,12	-0,20/-0,03	0,007
Diagnóstico VsinD	-0,21	-0,34/-0,07	0,003

*R del modelo ajustado = 0,52 ; **R cuadrado del modelo ajustado = 0,24 ; IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; MEC= Miniexamen cognoscitivo de Lobo ; IP = Índice de pulsatilidad ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

Como se observa por la R y R cuadrado del modelo ajustado, no se obtienen buenas correlaciones entre la variable dependiente IP en reposo, y los factores predictores del diagnóstico de DV, aun cuando se obtiene significación estadística adecuada en la predicción del IP en reposo por la edad, y para los diagnósticos de sujetos sanos y vasculares sin deterioro, y pacientes con DTA y DM.

Se efectuó un modelo de regresión lineal con las variables Sexo, Edad, Diagnóstico, y puntuación en el MEC, usando como variable dependiente el RVM tras apnea, para la predicción del diagnóstico de DV. La β , su IC 95% y p se muestran en la Tabla XXIX.

Ajustado por edad, sexo e intervalo de MEC, y con respecto a los pacientes con DV, se encontró un incremento en el RVM tras apnea del 32,58% (IC 95% 25,05-40,09) en sujetos sanos, del 35,58% (IC 95% 30,12-41,04) en pacientes con DTA, del 18,50% (IC 95% 12,45-24,54) en pacientes con DM, y del 14,07% (IC 95% 4,59-23,55) en sujetos con patología vascular cerebral, sin demencia.

Tabla XXIX : Factores asociados al RVM tras apnea en los 130 sujetos a estudio.

	β	IC 95%	p
Constante	60,02	52,61/67,42	<0,001
Sexo Varón	2,91	-1,10/6,93	0,154
MEC entre 15 y 27	-4,97	-11,51/1,57	0,136
MEC entre 0 y 14	-4,45	-11,91/3,01	0,241
Edad entre 60 y 79	1,29	-4,84/7,43	0,679
Edad entre 80 y 99	-1,35	-5,58/2,87	0,528
Diagnóstico Control	32,57	25,05/40,09	<0,001
Diagnóstico DTA	35,58	30,12/41,04	<0,001
Diagnóstico DM	18,50	12,45/24,53	<0,001
Diagnóstico VsinD	14,07	4,59/23,55	<0,001

*R del modelo ajustado = 0,70 ; **R cuadrado del modelo ajustado = 0,47 ; IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; MEC= Miniexamen cognoscitivo de Lobo ; RVM = Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

Se efectuó un modelo de regresión lineal con las variables Sexo, Edad, Diagnóstico, y puntuación en el MEC, usando como variable dependiente el RVM tras respiración en circuito cerrado, para la predicción del diagnóstico de DV. La β , su IC 95% y p se muestran en la Tabla XXX.

Tabla XXX : Factores asociados al RVM tras respiración en circuito cerrado en los 130 sujetos a estudio.

	β	IC 95%	p
Constante	44,36	36,95/51,77	<0,001
Sexo Varón	-8,31	-4,23/4,07	0,969
MEC entre 15 y 27	4,05	-2,97/11,08	0,256
MEC entre 0 y 14	1,11	-6,94/9,17	0,785
Edad entre 60 y 79	-3,00	-9,28/3,27	0,346
Edad entre 80 y 99	-1,74	-6,20/2,71	0,441
Diagnóstico Control	34,36	26,70/42,02	<0,001
Diagnóstico DTA	24,92	19,36/30,49	<0,001
Diagnóstico DM	25,00	17,70/32,28	<0,001
Diagnóstico VsinD	14,82	5,32/24,33	0,002

*R del modelo ajustado = 0,69 ; **R cuadrado del modelo ajustado = 0,45 ; IC 95% = Intervalo de confianza al 95% ; MEC= Miniexamen cognoscitivo de Lobo ; RVM = Rango de Vasodilatación Máxima en Arteria cerebral Media ; DTA= Demencia Tipo Alzheimer ; DV= Demencia Vascular ; DM= Demencia Mixta ; VsinD= Vasculares sin Demencia.

Ajustado por edad, sexo e intervalo de MEC, y con respecto igualmente a

pacientes con DV, se encontró un incremento en el RVM tras respiración en circuito cerrado del 34,36% (IC 95% 26,70-42,02) en sujetos sanos, del 24,92% (IC 95% 19,36/30,49) en pacientes con DTA, del 25,00% (IC 95% 17,70-32,28) en pacientes con DM, y del 14,83% (IC 95% 5,32-24,33) en sujetos con patología vascular cerebral, sin demencia.

6. DISCUSSION

6.1. ASPECTOS GENERALES.

Podemos destacar como limitación del estudio el no disponer de confirmación anatomopatológica de los diagnósticos clínicos. Para disminuir la influencia de este hecho, hemos realizado el diagnóstico clínico con los criterios más usados y validados mundialmente.

El grupo V de estudio fue introducido con la finalidad de comparar los datos hemodinámicos de los pacientes con Demencia Vascular frente a un grupo de sujetos con evidente patología vascular cerebral y defectos aislados de memoria, pero en los que todavía no se había desarrollado una demencia. Recientemente se ha introducido un nuevo concepto relacionado con la DV, el “Trastorno Cognitivo relacionado con la enfermedad cerebrovascular”²⁸⁸. Este diagnóstico comprende pacientes con un defecto aislado de funciones cognitivas producido por la enfermedad vascular cerebral, que no alcanza la intensidad suficiente para ser considerado una demencia, y sería una fase inicial del desarrollo de una DV. Creemos que los sujetos del grupo V (VsinD) podrían ser así diagnosticados actualmente, pero al no haberlos codificado en el momento de su inclusión como tales, no hemos considerado oportuno nombrarlos de ese modo.

También debemos reseñar que algunos casos diagnosticados como Demencia Vascular sólo pueden ser considerados en sentido estricto como Demencia Vascular posible, ya que no existían en la TAC craneal lesiones lacunares o infartos. Sin embargo, todos ellos tenían historia de múltiples ictus isquémicos, relación temporal clara entre éstos y el desarrollo del síndrome de demencia, y mostraban un patrón multifocal en el SPECT cerebral. Por ello consideramos que la ausencia de lesiones en neuroimagen puede deberse a la baja sensibilidad del TAC para evidenciar lesiones isquémicas recientes e infartos

corticales antiguos.

Otra limitación es la oportuna clasificación de los enfermos del grupo de demencia Mixta. Todos ellos entrarían en lo que actualmente se considera “Enfermedad de Alzheimer con enfermedad vascular cerebral”²⁸⁸, ya que cumplían criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer, y tenían evidencias clínicas de enfermedad vascular cerebral o imagen radiológica de la misma.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico clínico sigue siendo el Estándar de Oro actual, y el gran número de estudios sin confirmación anatomopatológica de la literatura internacional que tienen estas mismas limitaciones, creemos que estos puntos no modifican la valoración de los resultados.

6.2. RESUMEN E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.

Podemos considerar los grupos de estudio como homogéneos en sus edades, habida cuenta de la ausencia de diferencia significativa entre ellos. En cuanto a sexo, destaca una adecuada relación varones/mujeres en el grupo control, con mayor número de mujeres en el grupo de DTA, y de varones en los grupos de DV, DM, y VsinD, dentro de lo esperado en poblaciones de dichas características. La distribución por edades muestra en todos los grupos un predominio de edades entre 60 y 79 años, en segundo lugar en los grupos de DV y VsinD los sujetos de edades entre 80 y 99 años, y en el resto el de edades entre 40 y 59 años.

Con respecto al resto de variables demográficas, el factor de riesgo vascular más frecuentemente encontrado fue el antecedente de HTA, predominando éste como era de esperar, al igual que los antecedentes de Diabetes Mellitus, hipercolesterolemia, consumo

de tabaco y alcohol, y número de factores de riesgo vascular, en los grupos de DV, DM y VsinD.

La distribución del grado de demencia según criterios DSM-IV, NINCDS-ADRDA, CDR, así como la puntuación del MEC, es homogénea entre los grupos DTA, DV y DM. Predominan estadíos leves y moderados, probablemente debido a la mayor incidencia de éstos, y al menor porcentaje de exclusiones por mala colaboración en la técnica.

En la distribución de las lesiones lacunares e/o infartos cerebrales, únicos o múltiples, por grupos diagnósticos, observamos como era de esperar, un claro predominio de las mismas en DV, DM y VsinD.

Las únicas variables que mostraron diferencia significativa entre ambos lados de insonación en los sujetos fueron las relacionadas con la resistencia vascular periférica, el IP y el RPE, y exclusivamente en el test de hiperventilación. No encontramos una buena justificación a este hecho, pues no se explican diferencias en las resistencias vasculares por la simple dominancia hemisférica.

Contra lo referido por otros autores¹⁰¹, no se evidenciaron diferencias en las velocidades en reposo entre los grupos de estudio sin separar por sexos, excepto en varones, entre el grupo de controles y DTA. Los varones con DTA mostraron menores velocidades basales que las mujeres y varones del resto de grupos.

Destacan mayores velocidades y menor resistencia vascular periférica en mujeres que en varones, en todos los test del estudio. La única excepción ocurrió en el IP en apnea, en el que no se hallaron diferencias entre ambos sexos. Esta variación por sexo debe explicarse por la distinta prevalencia de factores de riesgo vascular entre mujeres y varones en la población actual de estos rangos de edad, que se manifiesta por una mejor

microcirculación tanto en reposo como ante estímulos fisiológicos.

En el test de hiperventilación se objetivó menor disminución de la V_{acm} con respecto al reposo en los pacientes con DV que en los DTA, pero no entre los DV y el resto. Separando por sexos, vemos que los datos anteriores se producen por la influencia de los grupos de varones, que muestran diferencia significativa entre las velocidades mínimas alcanzadas entre el grupo de DV frente a controles y DTA.

En el test de apnea evidenciamos menor aumento de velocidad en pacientes con DV frente a controles y DTA, y en pacientes con DM frente a controles. Al dividir por sexos vemos que la diferencia se produce por la influencia de los varones con DV, y de las mujeres con DM.

El test de respiración en circuito cerrado mostró diferencia en las V_{acm} entre controles y DTA, controles y DV, controles y vasculares sin demencia, DTA y DV, y DV y DM. Esta diferencia provenía de la influencia del grupo de DV de ambos sexos y de los varones con DM y mujeres con DTA.

Una vez interpretados los resultados de los hallazgos de las velocidades en reposo y ante estímulos, es fácil explicar los datos obtenidos de las medidas de vasorreactividad. Así, el estudio del RVM tras apnea mostró diferencias entre controles y pacientes con DTA frente al resto de los grupos, y entre los pacientes con DV y DM. No se obtuvieron diferencias entre pacientes con DTA y controles, ni entre los DM y V_{sinD} . Al igual que pasaba en las velocidades basales y en los índices de resistencia vascular periférica, al separar por sexos se objetivan mejores RVM tras apnea en mujeres que en varones. Fue necesario unir ambos sexos para conseguir tamaño muestral suficiente para encontrar diferencias entre DM y ambas DTA y DV. Similares resultados se obtienen del estudio del RVM tras respiración en circuito cerrado, exceptuando que con este test no se discriminan

entre los pacientes con DTA y DM, pero si mejora la diferenciación de los pacientes VsinD frente a DM. Es de reseñar además que la mayoría de resultados significativos en el test de respiración en circuito cerrado se obtienen por los hallazgos en varones, ya que la población de mujeres sólo consigue diferencias entre los pacientes con DV frente a controles y DTA.

El IA mostró diferencias entre controles y el resto de grupos diagnósticos exceptuando el de DTA, y entre los DV frente a DTA y DM. Al dividir por sexos, se repite lo visto en las variables anteriores, es decir, mayores índices en mujeres que en varones. Los resultados reflejan predominantemente la influencia sobre las variables del grupo de varones, ya que las mujeres sólo se mostraron diferentes entre los grupos control y DM.

Con respecto a los índices de resistencia vascular periférica, reseñamos de nuevo la diferencia entre ambos sexos, a expensas de menores IP y mayores RPE en mujeres.

El IP en reposo mostró diferencias entre controles y ambos DV y DM, DTA frente a DV, y DV frente a ambos DM y VsinD. En varones se evidenció diferencia entre controles y DV, DV y DM, y DV y VsinD. En mujeres ocurrió entre controles y DV, controles y DM, y DTA y DV.

El IP en hiperventilación sin dividir por sexos fue diferente entre los grupos control y DV por la participación únicamente del grupo de mujeres.

El IP en apnea fue diferente entre los grupos DV y el resto de diagnósticos, siendo significativa al dividir por sexos, en ambos sexos, solamente entre DV y controles.

El IP en respiración en circuito cerrado fue diferente entre DV y ambos DTA y controles, por la participación del grupo de varones, ya que en mujeres no se evidenciaron diferencias.

El RPE en reposo fue diferente entre los grupos control y ambos DV y DM, y DV

y ambos DTA y VsinD. En varones mostraron diferencias DV frente a controles, y DM y VsinD. En mujeres se mostraron en controles frente a DV y DM, y entre DTA y DM.

El RPE en hiperventilación fue diferente entre los grupos control y ambos DV y DM, y entre DTA y ambos DV y DM, por el grupo de mujeres. En varones no se hallaron diferencias.

El RPE en apnea fue diferente entre controles y ambos DV y DM, y entre DV y ambos DTA y VsinD, por el efecto del grupo de varones con DV y de mujeres con DM.

El RPE en respiración en circuito cerrado fue diferente entre DV y ambos controles y DTA. En varones se hallaron diferencias entre DV y ambos controles y DM, y en mujeres entre controles y DV.

Para evaluar la influencia de la edad en los resultados, se dividieron los grupos de estudio, eligiendo 20 años como intervalo para obtener subgrupos con adecuado tamaño muestral. El primer hallazgo indicativo fue obtener diferencia entre los diferentes grupos de edad solamente en los índices de resistencia vascular periférica. Resumiendo los datos, se obtuvieron diferencias en el IP y el RPE, en reposo, hiperventilación, apnea y tras respiración en circuito cerrado, sobre todo entre el grupo de menor edad (39 a 59 años) y los otros dos grupos mayores, existiendo solamente diferencias entre el grupo de edad intermedia (60 a 79 años) y el de edad avanzada (80 a 99 años) en el IP en hiperventilación.

Al igual que con la edad, se intentó correlacionar el grado de deterioro cognitivo con la respuesta vascular cerebral. A diferencia de otros autores⁸⁸, evidenciamos que la respuesta vasomotora medida por el RVM disminuye al avanzar el grado de deterioro solamente en el grupo de DV si se mide por criterios DSM-IV, y en el grupo de DM si se evalúa por la puntuación del MEC, pero no objetivamos cambios en el grupo de DTA.

Especialmente difícil resulta interpretar la correlación entre los distintos grados de

leucoaraiosis y las variables del estudio, debido a lo parcheado de los resultados. Se obtuvieron mejores velocidades tras apnea y respiración en circuito cerrado en los pacientes sin leucoaraiosis, pero dentro de los que la presentaban no existen diferencias según su extensión. Observamos mejores velocidades en el grupo de leucoaraiosis en centros semiovaes que en los grupos con leucoaraiosis periventricular, ya sea en capuchón o banda, fina o gruesa, aunque estos datos no llegan a tener significación estadística, probablemente por el escaso tamaño muestral alcanzado al producir tantas subdivisiones. No hubo relación entre los diversos tipos de leucoaraiosis y la Velocidad media en reposo ni en hiperventilación.

Con respecto a los índices de resistencia vascular periférica, vemos diferencias entre los pacientes sin leucoaraiosis y los que la presentaban como capuchón apical fino y grueso y en banda gruesa, siendo más inconstantes entre el resto.

Las medidas de vasorreactividad, el RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado, fueron mejores entre los sujetos sin leucoaraiosis que en el resto de los pacientes con leucoaraiosis de cualquier forma o grado, excepto en centros semiovaes. Además fueron peores en los pacientes con lesiones en banda que en capuchón. El IA solo mostró diferencias entre los pacientes sin leucoaraiosis y los que la tenían en forma de capuchón apical fino y en banda.

Resumiendo estos datos, muestran peor respuesta vasomotora y mayores resistencias vasculares los pacientes con leucoaraiosis que los que no la tienen. Evidencian peores resistencias vasculares los que tienen leucoaraiosis periventricular apical que los que la tienen en banda, siendo peor en banda gruesa que fina, pero semejante en capuchón fino que grueso. No muestran diferentes resistencias vasculares los pacientes con leucoaraiosis en centros semiovaes que los que no la tienen. Evidencian peor

vasorreactividad los pacientes con leucoaraiosis en banda que en capuchón apical, no influyendo que las lesiones sean gruesas o finas. Los pacientes con leucoaraiosis en centros semiovais muestran mejor vasorreactividad que el resto de tipos de leucoaraiosis, pero peor que los que no la presentan.

Al dividir a los pacientes según su diagnóstico, y la existencia o no de leucoaraiosis, la existencia o no de infartos o lagunas cerebrales y el número de las mismas, no se obtuvieron diferencias en los RVM tras apnea, RVM tras respiración en circuito cerrado, ni el IA.

Igualmente tampoco se encontró una relación significativa entre la existencia o no de factores de riesgo vascular y su número, el grupo al que pertenecía el sujeto y las variables de respuesta vasomotora.

Se realizó un estudio de sensibilidad y especificidad entre los distintos índices de resistencia vascular periférica y las variables de respuesta vasomotora (IP en reposo, RPE en reposo, RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado, e IA), con el objetivo de obtener la capacidad discriminativa de estas variables frente al estándar diagnóstico actual, el diagnóstico clínico.

Ninguna de estas variables consigue una diferenciación aceptable entre los sujetos controles y los pacientes con DTA.

En la diferenciación de controles y pacientes con DTA frente a los pacientes con DV, la variable que obtiene las mayores sensibilidad y especificidad es el RVM tras apnea (89,7 y 92,6% respectivamente para un punto de corte de 70%) Además, consigue el mayor cociente de probabilidad positivo (12,19), el mayor valor predictivo negativo, y la mayor área bajo la curva COR (0,97).

En la diferenciación de la DV de la DM el mas sensible y específico es el RVM

tras respiración en circuito cerrado (89,6% y 90,0% respectivamente para un punto de corte de 57%), que consigue un cociente de probabilidad positivo de 8,96, un alto valor predictivo positivo (95,6%) y un área bajo la curva COR de 0,95.

También esta última variable ofrece la mejor discriminación entre los pacientes con DV de los sujetos VsinD (85,4% y 66,7% para un punto de corte de 54%), obteniendo un alto valor predictivo positivo (89,1%) y en área bajo la curva COR de 0,78.

La diferenciación de los pacientes con DTA y sujetos control frente a pacientes con DM se consigue en su mayor rendimiento con el RVM tras apnea (75,6% y 70,6% para un punto de corte de 83%), con un buen valor predictivo negativo (90,6%) y un área bajo la curva COR de 0,77.

El RVM tras respiración en circuito cerrado es la variable que ofrece la mejor capacidad discriminativa de los sujetos control y pacientes con DTA frente a los sujetos VsinD (73,3% y 69,9% para un corte del 64%), consiguiendo un buen valor predictivo negativo (95,2%) y un área bajo la curva COR de 0,79.

El resto de variables, IP, RPE e IA ofrecen valores de discriminación menores que los dos anteriores.

Resumiendo, el RVM, sea tras apnea o tras respiración en circuito cerrado, refleja la variación en la V_{acm} entre la hiperventilación y la apnea y puede discriminar con altas sensibilidad y especificidad entre DTA y DV, entre controles sanos y DV, y entre pacientes con DM y DV. En la diferenciación de sujetos con patología vascular subyacente y sin deterioro del resto de diagnósticos, y en la diferenciación de la DM de la DTA ofrece resultados menos importantes.

Los resultados del modelo de regresión lineal efectuado para la predicción de las variables dependientes en sujetos con DV, conociendo las variables independientes,

muestran mejores resultados con los RVM que con los índices de resistencia vascular periférica y la V_{acm} en reposo. En concreto, e independientemente de la edad, sexo y puntuación en el MEC, los RVM tras apnea y tras respiración en circuito cerrado se ven incrementados respectivamente en los pacientes con DV 32,57 y 34,35% con respecto a individuos sanos, 35,58 y 24,92% con respecto a pacientes con DTA, 18,50 y 24,99% con respecto a pacientes con DM, y 14,07 y 14,82% con respecto a sujetos sin deterioro y con patología vascular cerebral.

7. CONCLUSIONES

1. En la población actual de rangos de edades entre 40 y 99 años, las **mujeres** muestran *mayores velocidades basales y menores índices de resistencia vascular periférica en arteria cerebral media en reposo y ante estímulos fisiológicos, y mejor vasorreactividad cerebral ante estímulos fisiológicos*, que los varones, por Sonografía Doppler Transcraneal.
2. La **velocidad en arteria cerebral media** en reposo y ante estímulos fisiológicos, medida por Sonografía Doppler transcraneal, *no es un parámetro válido en el diagnóstico diferencial de las demencias tipo Alzheimer, Vascular y Mixta*, ni en la diferenciación del *sujeto sano* frente al *sujeto no demente con patología vascular cerebral*.
3. La vasorreactividad cerebral medida con Doppler transcraneal por el **Rango de Vasodilatación Máxima** es un parámetro válido en :
 - El diagnóstico diferencial de las *demencias tipo Alzheimer, vascular y mixta*,
 - La diferenciación del *sujeto sano* del *sujeto no demente con patología vascular cerebral* y del paciente con *demencias vascular y mixta*.
 - La diferenciación del *sujeto no demente con patología vascular cerebral* frente al paciente con *demencia vascular y mixta*.
4. La vasorreactividad cerebral medida con Doppler transcraneal por el **Índice de Apnea** es un parámetro válido en el diagnóstico diferencial de *la demencia tipo Alzheimer y la demencia vascular*.
5. La resistencia vascular periférica en reposo medida con Doppler transcraneal por el **Índice de Pulsatilidad y el Rango de Pulsatilidad Efectivo** es un parámetro válido en :
 - El diagnóstico diferencial de *la demencia tipo Alzheimer y la demencia vascular*.

- La diferenciación de *sujetos no dementes con patología vascular cerebral* y los pacientes con *demencia vascular*.
6. En *sujetos sanos, sujetos no dementes con patología vascular cerebral* y *pacientes con demencias tipo Alzheimer, vascular y mixta*, existe **empeoramiento con la edad de la resistencia vascular periférica** medida por el Índice de Pulsatilidad y el Rango de Pulsatilidad Efectivo, pero no se evidencian cambios en la vasorreactividad.
 7. Al avanzar el **grado de deterioro** existe un empeoramiento de la **vasorreactividad cerebral** medida por el Rango de Vasodilatación Máxima en los pacientes con *demencia vascular y demencia mixta*, que no se evidencia en la demencia tipo Alzheimer.
 8. Los pacientes con *demencias vascular y mixta, y sujetos no dementes con patología vascular cerebral*, que tienen **leucoaraiosis** muestran **mayores resistencias vasculares periféricas y menor vasorreactividad cerebral** ante estímulos fisiológicos, medidas por los Índices de pulsatilidad, Rango de pulsatilidad efectiva y Rango de Vasodilatación Máxima. La leucoaraiosis en capuchón apical periventricular es la que muestra mayores resistencias vasculares. La leucoaraiosis en banda periventricular es la que muestra menor vasorreactividad cerebral. La intensidad de la leucoaraiosis no parece modificar la resistencia vascular periférica ni la vasorreactividad cerebral.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bradley J. An account of a new discovered motion of the fixed stars. Phil Trans Roy Soc (Londres) 1729 ; 35 : 637-661.
- 2.- Martínez-Lage P, Martínez Vila E. Demencias Vasculares. En : Alberca R. (Ed.) Demencias : Diagnóstico y tratamiento. Masson S.A. Barcelona, 1998 : 243-294.
- 3.- Liston EH, La Rue A. Clinical differentiation of primary degenerative and multi-infarct dementia: A critical review of the evidence. Part I: Clinical studies. Biol Psychiatry 1983; 18: 1451-1467.
- 4.- Brust JCM. Vascular dementia is overdiagnosed. Arch Neurol 1988; 45: 799-801.
- 5.- O'Brien MD. Vascular dementia is underdiagnosed. Arch Neurol 1988; 45: 797-798.
- 6.- Joint D. Vascular Dementia: Too much, or too little? Arch Neurol 1988; 45: 801.
- 7.- Scheinberg P. Dementia due to vascular disease: a Multifactorial disorder. Stroke 1988; 19: 1291-1299.
- 8.- Fisher CM: Dementia in cerebral vascular disease. En Siekert R, Whisnant J (Eds.): Cerebral vascular disease. New York 1968. Grune and Stratton; 232-236.
- 9.- Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuropathol 1969; 12: 1-15.
- 10.- Meyer JS, Rogers RL, Judd BW, Mortel KF, Sims P. Cognition and Cerebral Blood flow fluctuate together in Multi-infarct Dementia. Stroke 1988; 19: 163-169.
- 11.- Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GM, Mc Allister VL, Marshall J, Ross-Russell RW, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975; 32: 632-637.
- 12.- Yamaguchi F, Meyer JS, Yamamoto M, Sakai F, Show T. Noninvasive regional cerebral blood flow measurements in dementia. Arch Neurol 1980; 37: 410-418.
- 13.- Gemmell HG, Sharp PF, Besson AO, Crawford JR, Ebmeier KP, Davidson J, Smith FW. Differential diagnosis of dementia using the cerebral blood flow agent ^{99m}Tc HM-PAO: a SPECT study. J Comput Assist Tomogr 1987; 11: 398-402.

- 14.- Frackowiak RS, Wise RJ, Gibbs JM, Jones T. Positron emission tomographic studies in aging and cerebrovascular disease at Hammersmith Hospital. *Ann Neurol* 1984; 15 (suppl): 112-8.
- 15.- Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Johnson PC, Awad CA. Incidental lesions noted on magnetic resonance imaging of the brain: Prevalence and clinical significance in various age groups. *Neurosurgery* 1987; 20: 222-227.
- 16.- Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: A pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986; 19: 253-262.
- 17.- Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study. *Stroke* 1986; 17: 913-915.
- 18.- Aaslid R, Lindegaard KF. Cerebral Hemodynamics. In: Aaslid R. (Ed): *Transcranial Doppler Sonography*. Springer-Verlag. Wien-New York 1986; 60-85.
- 19.- Serrano VC, González JRM. Anatomía de la vascularización cerebral. En : Castillo JS, Alvarez JS, Martí-Vilalta JL, Martínez EV, MatRas-Guiu J. (Eds.) *Manual de enfermedades vasculares cerebrales*. JR. Prous Editores. Barcelona 1995; 1-11.
- 20.- Orts Llorca F. Vascularización del sistema nervioso central. Cap. XIX. En : Orts Llorca F. (De.) *Anatomía Humana. Tomo Segundo*. Editorial Científico-Médica. Madrid 1982 ; 549-75.
- 21.- Spalteholz W. Arterias. En : Spalteholz W. (Ed.) *Atlas de Anatomía Humana. Tomo Segundo*. Editorial Labor, S.A. Barcelona, 1978 ; 485-505.
- 22.- Kahle W. Sistema vascular. Arterias. En : Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. (Eds.) *Atlas de Anatomía para estudiantes y médicos. Tomo 3 : Sistema Nervioso y órganos de los sentidos*. Ediciones Omega. Barcelona, 1985 ; 234-9.
- 23.- Krayenbül H, Yasargil MG. Radiological anatomy and topography of the cerebral

- arteries. En Vinken PJ, Bruyn GW. (Eds.) Handbook of Clinical Neurology, Vol 11. Vascular diseases of the Nervous System I. North Holland Publishing Co., Amsterdam 1972; 65-101.
- 24.- Pumar JM. Alvarez M. Anatomía vascular funcional del cráneo. En : Castillo J, Noya M, (Eds.) Patología Cerebrovascular Isquémica. Uriach. Santiago de Compostela 1993 ; 17-30.
- 25.- Krämer G, Hacke W, Hennerici M, Gelmers HJ. Anatomía aplicada de las arterias cerebrales. En Krämer G, Hacke W, Hennerici M, Gelmers HJ (Eds.) Isquemia cerebral. Springer-Verlag. Berlin, 1990; 1-17.
- 26.- Spalteholz W. Venas. En : Spalteholz W. (Ed.) Atlas de Anatomía Humana. Tomo Segundo. Editorial Labor, S.A. Barcelona, 1978 ; 543-53.
- 27.- Krayenbühl H, Yasargil MG. Radiological anatomy and topography of the cerebral veins. En Vinken PJ, Bruyn GW. (Eds.) Handbook of Clinical Neurology, Vol 11. Vascular diseases of the Nervous System I. North Holland Publishing Co., Amsterdam 1972; 65-101.
- 28.- Kahle W. Sistema vascular. Venas. En : Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. (Eds.) Atlas de Anatomía para estudiantes y médicos. Tomo 3 : Sistema Nervioso y órganos de los sentidos. Ediciones Omega. Barcelona, 1985 ; 240-1.
- 29.- Jorge Barreiro FJ. Microcirculación cerebral. En : Castillo J, Noya M, (Eds.) Patología Cerebrovascular Isquémica. Uriach. Santiago de Compostela 1993 ; 31-6.
- 30.- Lazorthes G, Gouazé A, Salomon G. Vascularisation et circulation de l'encephale. Masson ISBN, 2-225-44957-0, 1976; 325.
- 31.- Otero J, Relova JL. Fisiología de la circulación cerebral. Regulación del flujo cerebral. En : Castillo J, Noya M, (Eds.) Patología Cerebrovascular Isquémica. Uriach. Santiago de

- Compostela 1993 ; 45-58.
- 32.- Jiménez C, Guerrero AL. Fisiología de la circulación cerebral. En Castillo J, Alvarez J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu (Eds.) *Enfermedades Vasculares Cerebrales*. J.R. Prous Editores. Barcelona 1995 ; 20-25.
- 33.- Castillo J. Fisiopatología de la circulación. En : Castillo J, Noya M, (Eds.) *Patología Cerebrovascular Isquémica*. Uriach. Santiago de Compostela 1993 ; 59-66.
- 34.- Mostacero E, Marta J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. En Castillo J, Alvarez J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu (Eds.) *Enfermedades Vasculares Cerebrales*. J.R. Prous Editores. Barcelona 1995 ; 61-70.
- 35.- Chui H. Vascular dementias. With a focus on small artery ischemia. Annual Courses of the American Academy of Neurology. Annual Meeting. Movement Disorders, aging, dementia. Washington D.C. 1994. Vol. 4 ; 444 : 37-50.
- 36.- Ginsberg MD. Cerebral circulation: Its regulation, pharmacology, and pathophysiology (Chap. 76). En Asbury AK, McKhann GM, Ian McDonald W. (Eds.) *Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology*. 2th Edition. Vol II. Vascular diseases. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1993 ; 76 : 989-1001.
- 37.- Furchtgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Cir Res* 1983; 53; 557-573.
- 38.- Rubanyi GM. Cardiovascular significance of endothelium-derived vasoactive factors. Futura Publishing Company. New York, 1991.
- 39.- Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. *Hipertension* 1989; 13; 658-677.
- 40.- Aaslid R. *Transcranial Doppler Sonography*. Springer-Verlag. New York, 1986.
- 41.- Report of the American Academy of Neurology, Therapeutics and Technology

- Assessment Subcommittee. Assessment : Transcranial Doppler. *Neurology* 1990 ; 40 : 680-1.
- 42.- Dana DeWitt L, Wechsler LR. Transcranial Doppler. *Stroke* 1987 ; 22 : 31-36.
- 43.- Hennerici M, Rautenbert W, Sitzer G, Schwartz A. Transcranial Doppler Ultrasound for assessment of intracranial arterial flow velocity. Part I-Examination of techniques and normal values. *Surg Neurol* 1987 ; 27 : 439-48.
- 44.- Hennerici M, Rautenbert W, Schwartz A. Transcranial Doppler Ultrasound for assessment of intracranial arterial flow velocity. Part II-Evaluation of intracranial arterial disease. *Surg Neurol* 1987 ; 27 : 523-32.
- 45.- Harper AM, Glass HI. Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 449-452.
- 46.- Muller M, Kessler C, von Maravic M, Busack R, Kompf D. CO₂ test with transcranial Doppler sonography in cerebral ischemia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1992; 60(5); 206-12.
- 47.- Muller HR, Casty M, Loeb J, Haefele M, Boccalini P. Assessment of cerebral autoregulation using transcranial Doppler sonography under lower body negative pressure. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992; 81(51); 1548-54.
- 48.- Barzo P, Pavics L, Borda L, Bodosi M, Doczi T, Katona E. Determination of the cerebrovascular reserve capacity by using acetazolamide as well as transcranial Doppler and SPECT tests. *Orv Hetil* 1992; 133(37); 2347-50, 2355.
- 49.- Giller CA. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 108(1-2); 7-14.
- 50.- Provinciali L, Minciotti P, Ceravolo G, Sanguinetti CM. Investigation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler sonography. Evaluation and

- comparison of different methods. *Funct Neurol* 1990; 5(1); 33-41.
- 51.- Naylor AR, Merrick MV, Slattery JM, Notghi A, Ferrington CM, Miller JD. Parametric imaging of cerebral vascular reserve. 2. Reproducibility, response to CO₂ and correlation with middle cerebral artery velocities. *Eur J Nucl Med* 1991; 18(4); 259-64.
- 52.- Patel MC, Taylor MG, Kontis S, Padayachee TS, Gosling RG. An online technique for estimating cerebral carbon dioxide reactivity. *J Biomed Eng* 1990; 12(4); 316-8.
- 53.- Ceravolo G, Minciotti P, Provinciali L, Sanguinetti CM. Pathophysiology of the vasomotor reactivity to hypo and hypercapnia: role of aging and chronic cerebrovascular disorders. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1989; 65(10); 989-96.
- 54.- Krajewski A, Freeman R, Ruthazer R, Kelley M, Lipsitz LA. Transcranial Doppler assessment of the cerebral circulation during postprandial hypotension in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41(1); 19-24.
- 55.- Zanette EM, Fieschi C, Bozzao L, Roberti C, Toni D, Argentino C, Lenzi GL. Comparison of cerebral angiography and Transcranial Doppler sonography in acute Stroke. *Stroke* 1989 ; 20 : 899-903.
- 56.- Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. A comparison of regional cerebral blood flow and middle cerebral artery blood flow velocities: simultaneous measurements in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12(6); 1049-54.
- 57.- Dahl A, Lindegaard KF, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H. A comparison of Transcranial Doppler and Cerebral Blood Flow Studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992; 23: 15-19.
- 58.- Giller CA, Levine BD, Meyer Y, Buckey JC, D. Lane L, Borchers DJ. The cerebral hemodynamics of normotensive hypovolemia during lower-body negative pressure. *J Neurosurg* 1992 ; 76 : 961-6.

- 59.- Ceravolo MG, Minciotti P, Orlandini M, Provinciali L. Intra and interobserver variability of basal flow velocity and vascular reactivity measurements using transcranial Doppler sonography. *Neurol Res* 1992; 14 (2 Suppl); 122-4.
- 60.- Sorteberg W, Langmoen IA, Lindegaard KF, Normes H. Side-to-side differences and day-to-day variations of transcranial Doppler parameters in normal subjects. *J Ultrasound Med* 1990; 9(7); 403-9.
- 61.- Roslyi IM. Transcranial Doppler ultrasonography (normal values, function tests and results). *Zh Nevropatol Psikhiatr* 1991; 91(12); 46-50.
- 62.- Arts MGJ, Roelvros JMJJ. On the instantaneous measurement of Bloodflow by Ultrasonic means. *Med & Biol Engng* 1972 ; 10 : 23-34.
- 63.- Vriens EM, Kraaijer V, Musbach M, Wieneke GH, van Huffelen AC. Transcranial pulsed Doppler measurements of Blood velocity in the middlecerebral artery : Reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. *Ultrasound in Med & Biol* 1989 ; 15 : 1-8.
- 64.- Ishigooka S. A study of cerebral hemodynamics using transcranial Doppler ultrasonography with special reference to clinical evaluation of pulsatility index. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1991; 58(6); 621-9.
- 65.- Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 1988; 19: 963-969.
- 66.- Brown MM, Wade JPH, Bishop CCR, Ross-Russell RW. Reactivity of the cerebral circulation in patients with carotid occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 988-904.
- 67.- Reith W, Pfadenhauer K, Loeprucht H. Significance of transcranial Doppler CO₂.

- Reactivity measurements for the diagnosis of hemodynamically relevant carotid obstructions. *Ann Vasc Surg* 1990; 4(4); 359-64.
- 68.- Petty GW, Wiebers DO, Meissner I. Transcranial Doppler Ultrasonography : Clinical applications in Cerebrovascular disease. *Mayo Clin Proc* 1990 ; 65 : 1350-64.
- 69.- Schneider P, Rossman M, Torem S, Otis S, Dilley R, Bernstein E. Transcranial Doppler in the management of extracranial cerebrovascular disease : implications in diagnosis and monitoring. *J Vas Surg* 1988 ; 7 :223-31.
- 70.- Aaslid R, uber P, Nornes H. A transcranial Doppler method in evaluation of a cerebrovasospasm. *Neuroradiology* 1986 ; 28 : 11-16.
- 71.- Ropper A, Kehne S, Wechsler L. Transcranial Doppler in brain death. *Neurology* 1987 ; 37 : 1733-5.
- 72.- Markus HS, Harrison MJG. Estimation of Cerebrovascular Reactivity Using Transcranial Doppler, Including the Use of Breath-Holding as Vasodilatoty Stimulus. *Stroke* 1992; 23: 668-673.
- 73.- Ratnatunga C, Adiseshiah M. Increase in Middle Cerebral Artery Velocity on Breath Holding: A simplified Test of Cerebral Perfusion Reserve. *Eur J Vasc Surg*, 1990; 4: 519-523.
- 74.- Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4(2); 122-43.
- 75.- Liston EH, La Rue A. Clinical differentiation of primary degenerative and multi-infarct dementia : A critical review of the evidence. Part II : Pathological studies. *Biol Psychiatri* 1983 ; 18 : 1467-85.
- 76.- Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ. Clinically diagnosed Alzheimer's disease : Autopsy results in 150 cases. *Ann Neurol* 1988 ; 24 : 50-6.

- 77.- Jellinger K, Danielczyk W, Fischer P, Gabriel E. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly. *J Neurol Sci* 1990 ; 95 : 239-58.
- 78.- Babikian V, Ropper AH. Binswanger's disease : A review. *Stroke* 1987 ; 18 : 2-13.
- 79.- Meyer E. The use of positron emission tomography in the early diagnosis of senile dementia. En: Bergener M, Reisberg B : *Diagnosis and treatment of senile dementia*. Berlin: Springer-Verlag, 1989 ; 243-258.
- 80.- Arias JA, Barabash A, Gonzalez-Maté A, Marañés A, Cabranes JA, Del Olmo J. PET y SPECT en enfermedades mentales, y aspectos neuroquímicos de interés. *Rev Esp Med Nuclear* 1990 ; 9 (Supl. 2):36-48.
- 81.- Datz FL. *Handbook of nuclear medicine*. 2ª ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993.
- 82.- Battistin L, Pizzolato G, Dam M. Regional cerebral blood flow study with ^{99m}Tc-hexamethyl-propylenamine oxime single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1990 ; 30: 296-301.
- 83.- Ebmeier KP, Besson JAO, Crawford JR. Nuclear magnetic resonance imaging and single photon emission tomography with radio-iodine labelled compounds in the diagnosis of dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1987 ; 75:549-556.
- 84.- Read SL, Miller B, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: Clinical and Pathological Correlation. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43:1243-1247.
- 85.- Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 1948; 27: 476-483.
- 86.- Zemcov A, Risberg J, Barclay LL, Blass JP. Diagnosis of Alzheimer's dementia and multi-infarct dementia by rCBF compared to clinical classification. *Monogr Neural Sci* 1984 ;2 :104-6.

- 87.- Tachibana H, Meyer JS, Kitagawa Y, Rogers RL, Okayasu H, Mortel KF. Effects of aging on cerebral blood flow in dementia compared to normals. *J Am Geriatr Soc* 1984 ; 32 : 114-20.
- 88.- Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, Mahurin RK, Judd BW. Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. *Neurol* 1986; 36:1-6.
- 89.- Dastur DK. Cerebral blood flow and metabolism in normal human aging, pathological aging, and senile dementia. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1985 ; 5 (1) : 1-9.
- 90.- Caamaño J, Gomez MJ, Cacabelos R. Transcranial Doppler ultrasonography in senile dementia: neuropsychological correlations. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15(3): 193-9.
- 91.- Biedert S, Förstl H, Hewer W. The value of transcranial Doppler sonography in the differential diagnosis of Alzheimer disease vs multi-infarct dementia. *Mol Chem Neuropathol* 1993 May-Jun; 19 (1-2): 15-23.
- 92.- Biedert S, Förstl H, Hewer W. Multiinfarct dementia vs Alzheimer's disease : Sonographic Criteria. *Angiology* 1995 ; 46 (2): 129-35.
- 93.- Förstl H , Biedert S, Hewer W. Multiinfarct and Alzheimer-type dementia investigated by transcranial Doppler sonography. *Biol Psychiatry* 1989; 26(6); 590-4.
- 94.- Heun R, Knappertz V, Kraemer G. Transcranial Doppler Sonography in Dementia of Alzheimer type. *Dementia* 1994 ;5 : 327-33.
- 95.- Sattel H, Förstl H, Biedert S. Senile Dementia of Alzheimer Type and Multi-Infarct Dementia investigated by Transcranial Doppler Sonography. *Dementia* 1996 ; 7 : 41-6.
- 96.- Muller M, Schreiner R, Bayer B. Sonography of the cervical vessels. Value in the differential diagnosis of dementia syndromes. *Fortschr Med* 1989, Nov ; 107 : 733-5.

- 97.- Hamada T, Takita M, Kawano H, Hoh-tomi A, Okayama M. Difference in blood flow volume of the common carotid artery between vascular and non-vascular dementia detected by colour duplex sonography. *J Neurol* 1993; 240(3): 191-4.
- 98.- Ries F, Horn R, Hillekamp J, Honisch C, K`nig M, Solymosi L. Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters. *Stroke* 1993; 24(2): 228-35.
- 99.- Franceschi M, Alberoni M, Bressi S, Canal N, Comi G, Fazio F, Grassi F, Perani D, Volonte MA. Correlations between cognitive impairment, middle cerebral artery flow velocity and cortical glucose metabolism in early phase of Alzheimer's disease. *Dementia* 1995 ; 6 (1) : 32-8.
- 100.- Matteis M, Silvestrini M, Troisi E, Bragoni M, Vernieri F, Caltagirone C. Cerebral hemodynamic patterns during stimuli task in multi-infarct and Alzheimer types of dementia. *Acta Neurol Scand* 1998 ; 97 : 374-80.
- 101.- Provinciali L, Minciotti P, Ceravolo G, Angeleri F, Sanguinetti CM. Transcranial Doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia. *Eur Neurol* 1990; 30: 98-103.
- 102.- Marcos A, Egido JA, Barquero M, Fernández C, Varela de Seijas E. Full Range of Vasodilation tested by Tanscranial Doppler in the differential diagnosis of vascular and Alzheimer types of dementia. *Cerebrovasc Dis* 1997 : 7 ; 14-18.
- 103.- Alayon AF. Role of Transcranial Doppler Sonography in the differentiation of Multi-infarct and Alzheimer-Type of Dementia. *Stroke*, 1994; 25 (12): 2505-2506.
- 104.- Ries F. Response. *Stroke*, 1994; 25 (12): 2506.
- 105.- Cummings JL, Benson DF. Dementia: Definition, Prevalence, approach to Diagnosis. En: Dementia. A clinical approach. Cummings JL, y Benson DF,(Eds.). Butterworth-

- Heinemann 1992. Boston :1-9.
- 106.- Del Ser T, Bermejo F. Demencia. Transtornos mentales orgánicos. En Acarín N, Alvarez J, Peres J (Eds.): Glosario de Neurología. Sociedad Española de Neurología, 1989; 219-225.
- 107.- Jorm A.F. The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders. En Jorm A.F. (Ed.) Alzheimer's Disease. Chapman and Hall. London 1990.
- 108.- Max W. The economic impact of Alzheimer's disease. Neurology 1993 ; 43:6-10.
- 109.- Ineichen B. Measuring the rising tide how many dementia cases will there be by 2001?. Br J Psychiatry. 1987 ; 150: 193-200.
- 110.- Aronson MK., Ooi WL, Geva DL, Masur D, Blau A, Frishman W. Dementia: age-dependent incidence, prevalence, and mortality in the old. Arch Intern Med 1991 ; 151:989-992.
- 111.- Guillén Llera F, Salgado A, Jiménez Herrero F. Libro Blanco: El médico y la tercera edad. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (Ed.). Gabinete Sociológico Bernard Krief. Lab Beechman Madrid, 1986.
- 112.- Goicoechea Boyero J. Módulos o unidades asistidas en residencias de ancianos: experiencia inicial en la Casa Misericordia de Bilbao. Rev Esp Geriatr Gerontol 1985 ; 20(6): 433-438.
- 113.- Guijarro JL, Redondo A. Invalidez y estados demenciales: estudio inicial de 1000 ancianos en residencia y en domicilio. Rev Esp Geriatr Gerontolog 1986 ; 21(5):317-322.
- 114.- Garrote Díaz JM, Tapia Valero C. Patología habitual y urgente en la residencia asistida de Segovia. Rev Esp Geriatr Gerontol 1989 ; 24(2):135-140.
- 115.- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State. A practical method for

- grading the cognitive state of patients for the clinical. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12:189-198.
- 116.- Anthony JC, LeResche L, Niaz U. Limits of the Mini Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982 ; 12:397-408.
- 117.- Lobo A, Escolar V, Gómez Burgada F. Mini Examen Cognoscitivo. Un Test sencillo y práctico para la detección de alteraciones intelectuales. *Actas Luso-Españolas Neurol Psiquiat* 1979 ; 7:198-202.
- 118.- DSM-III working group: Diagnostic criteria for dementia, in American Psychiatric Association (eds): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III-R*, ed 3, revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987: 103-107.
- 119.- American Psychiatric Association. *Force on DSM-IV. DSM-IV Book*. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1991.
- 120.- Jorm AF, Korten AE, Hendieron AS. The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987 ; 75:465-479.
- 121.- Bermejo F. Epidemiología de la demencia senil en España. Situación actual y perspectivas futuras. En: *Demencia senil*. E. Tolosa, F. Bermejo, F. Boller. (Eds.). Springer-Verlag Ibérica, Barcelona 1991: 1-15.
- 122.- Lobo A, Saz P, Día JL. The epidemiological study of dementia in Zaragoza, Spain. En: *Psychiatry: A world perspective*. CN. Stefaniss, CR. Soldators, AD. Rabavilas. (Eds.). *Proceedings of the VIII World Congress of Psychiatry*. Athens, 1989. Elsevier, Amsterdam 1990 ;133-137.
- 123.- López-Pousa S, Llinás J, Vilalta J, Franch J, Fernández de Pinedo R. The prevalence of dementia in Girona. *Neurología* 1995 ; 10 (5): 189-93.
- 124.- Pérez JM, Tiberio G. Deterioro cognitivo y demencias en una población geriátrica

- urbana. Aten Primaria 1992 ; 7:33-37.
- 125.- Lobo A, Saz P, Marcos G. Incidence of dementia and other psychiatric conditions in the elderly : Zaragoza study. Neuroepidemiology 1992 ; 11 (Spl. 1) : 14-8.
- 126.- Coria F, Gómez de Caso A, Mínguez L. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993 ; 56:973-976.
- 127.- Bermejo F, Colmenarejo C, Tejeiro A. Prevalence of dementia in four districts of Madrid: A pilot study in old people. Neuroepidemiology 1993 ; 12:135.
- 128.- Lobo A, Dewey M, Copeland J. The prevalence of dementia among elderly people living in Zaragoza and Liverpool. Psychological Medicine 1992 ; 22:239-243.
- 129.- López-Pousa S, Vilalta J, Linás J. Prevalence of dementia in old age in Girona, Spain. Neuroepidemiology 1991 ; 10: 99.
- 130.- Lobo A, Saz P, Díaz JL. Las demencias en la ciudad de Zaragoza: datos preliminares de un estudio epidemiológico. RAEN 1989 ; 30:355-362.
- 131.- Friedland RP. Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. Neurology 1993 ; 43:246-249.
- 132.- Wernicke T, Reischies F. Prevalence of dementia in old age. Clinical diagnoses in subjects aged 95 years and older. Neurology 1994 ; 44:250-253.
- 133.- Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. Neuroepidemiology 1995 ; 14(4):155-164.
- 134.- Henderson AS. Alzheimer's disease: epidemiology. En: Dementia. D. Pitt (Ed.). Churchill-Livingstone. Edinburg, 1987.
- 135.- Hofman A, Rocca WA, Brayne E. The prevalence of dementia in Europe: A

- Collaborative study of 1980-1990. Findings. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20:736-748.
- 136.- Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Severe dementia: prevalence and clinical features in a biracial US population. *Arch Neurol* 1985 ; 42:740-743.
- 137.- Pfeffer RI, Afifi AA, Chance JM. Prevalence of Alzheimer's disease in a retirement community. *Am J Epidemiology* 1987 ; 125:420-436.
- 138.- Hagnell O, Lanke J, Rorsman B. Increasing prevalence and decreasing incidence of age psychoses. A longitudinal epidemiological investigation of a Swedish population: The Lundby study. En: *Epidemiology and prevention of mental illness in old age*. G. Magnusson, J. Nielsen, J. Bush (Eds.). Nordisk Samråd for Aeldreaktivitet, Hellerup, 1981.
- 139.- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-years-old. *New Engl J Med* 1993 ; 328 (3) : 153-8.
- 140.- Copeland JRM, Davidson IA, Dewey MC. Alzheimer's disease, the other dementias, depression and pseudodementia: Prevalence, incidence and three year outcome in Liverpool: AGE-CAT. *Br J Psychiatry* 1992 ; 161:230-230.
- 141.- Bachman DL, Wolf PA, Linn R. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993 ; 43:515-519.
- 142.- Bermejo F, Alom J, Peña-Casanova J, del Ser T, Acarín N, Manubens JM, Gabriel R. y GERMICIDE. Registro multicéntrico de casos incidentes de demencia. Un estudio del grupo de demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 1994 ; 9(9): 401-406.
- 143.- Loeb C. Vascular dementia. *Dementia* 1990 ; 1:175-184.
- 144.- Hachinski VC. The decline and resurgence of vascular dementia. *Can Med Assoc J* 1990 ; 142:107-111.

- 145.- Portera A, Del Ser T, Bermejo F, Arredondo JM. Clinical diagnosis of senile dementia of Alzheimer type and vascular dementia. En: Neural Aging and its implications in Human Neurological Pathology. R.D. Terry, C.L. Bohs, G. Toffano (Eds.). Raven Press. New York 1982 ;169-178.
- 146.- Walin A, Blennow K. Pathogenetic basis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991 ; 5: 91-102.
- 147.- Nilsson LV. Incidence of severe dementia in urban sample followed from 70 to 79 years of age. *Acta Psychiatr Scand* 1984 ; 70:478-486.
- 148.- Schoenberg BS, Kokmen E, Okazaki H. Alzheimer's disease and other dementing illnesses in a defined United States population: Incidence rates and clinical features. *Ann Neurol* 1987 ; 22:724-730.
- 149.- Rorsman B, Hagnell O, Lanke J. Prevalence and incidence of senil and multi-infarct dementia in Lundby Study: a comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. *Neuropsychobiology* 1986 ; 15:122-129.
- 150.- Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P. The PAQUIT: Epidemiological program on brain aging. *Neuroepidemiology* 1992 ; 11(1):14-18.
- 151.- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974 ; 2 : 207-10.
- 152.- Cummings JL, Benson DF. Vascular dementias. Cap. 5. In : Cummings JL, Benson DF (Eds.), *Dementia a Clinical Approach*, Second Edition. Boston. Butterworth-Heinemann, 1992. 153-76.
- 153.- Levin BE, Noedgren RE, Sachs E Jr, McBeath J. Correctable atherosclerotic dementia with improvement. *Neurology* 1976a ; 26 : 355.
- 154.- Kelly MP, Garron DC, Javid H. Carotid artery disease, carotid endarterectomy, and

- behavior. Arch Neurol 1980 ; 37 : 743-8.
- 155.- Frackowiak SJ, Pozzilli C, Legg NJ. Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. Brain 1981 ; 104 : 753-78.
- 156.- Smith FW, Besson JAO, Gemmel HG, Sharp PF. The use of technitium-99m-HM-PAO in the assessment of patients with dementia and other neuropsychiatric conditions. J Cerebr Blood Flow and Metabolism 1988 ; 8 (suppl) : S116-S122.
- 157.- Brown WD, Frackowiak SJ. Cerebral blood flow and metabolism studies in multi-infarct dementia. Alz Dis Ass Disord 1991 ; 5 : 131-43.
- 158.- Del Ser T, Bartolomé MP, Bermejo F. Demencia vascular cortical y subcortical. Neurología 1988 ; 5 : 181-6.
- 159.- Caplan LR, Schoene WC. Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). Neurology 1978 ; 28 : 1206-15.
- 160.- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. J Neurol Sci 1970 ; 11 : 205-42.
- 161.- Hershey LA, Modic MT, Jaffe DF, Greenough PG. Natural history of the vascular dementias : a prospective study of seven cases. Can J Neurol Sci 1986 ; 13 : 559-65.
- 162.- Tatemichi T, Desmond DW, Mayeux R. Dementia after stroke : Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. Neurology 1992 ; 42 : 1185-93.
- 163.- Barclay L, Zemcov A, Reichert W, Blass JP. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurology 1985a ; 35 : 834-40.
- 164.- Marie P. Des foyers lacunaires de desintegration et de differents autres etats cavitaires du cerveau. Rev Med 1901 ; 21 : 281-98.
- 165.- Ferrand J. Essai sur l'hémiplégie des vieillards : les lacunes de desintegration cerebrale.

- Paris These, 1902.
- 166.- Fisher CM. Lacune : small deep cerebral infarcts. *Neurology (Minneapolis)* 1965 ; 15 : 774-84.
- 167.- Ishii N, Nishibara Y, Imamura T. Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes ?. *Neurology* 1986 ; 36 : 340-5.
- 168.- Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts : clinical syndrome, etiology and prognosis. *Neurology* 1988 ; 38 : 837-48.
- 169- Katz DI, Alexander MP, Mandell AM. Dementia following strokes in the mesencephalon and diencephalon. *Arch Neurol* 1987 ; 44 : 1127-33.
- 170.- Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl Klin Wochenschr* 1894 ; 31 : 1102-5, 1137-9.
- 171.- Alzheimer A. Die Seelenstörungen auf arteriscleroticscher Grundlage. *Allgem Z Psychiatr Psych Gerichtl Med* 1902 ; 59 : 695-11.
- 172.- De Reuck J, Crevits L De Coster W, Sieben G, van der Eecken H. Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encphalopathy. *Neurology* 1980 ; 30 : 920-8.
- 173.- Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990 ; 53 : 961-5.
- 174.- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T. Vascular dementia ; Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993 ; 43 : 250-60.
- 175.- Bucht G, Adolfsson R, Winblad B. Dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia : a clinical description and diagnostic problems. *J Am Geriatr Soc* 1984 ; 32 : 491-8.
- 176.- Thompson PD, Marsden CD. Gait disorders of subcortical arteriosclerotic

- encephalopathy : Binswanger's disease. Movement disorders 1987 ; 2 : 1-8.
- 177.- Powell AL, Cummings JL, Hill MA, Benson DF. Speech and language alterations in multi-infarct dementia. Neurology 1988 ; 38 : 717-9.
- 178.- Erkinjuntti T, Laaksonen R, Sulkava R, Syrjalainen R, Palo J. Neuropsychological differentiation between normal aging, Alzheimer's disease, and vascular dementia. Acta Neurol Scand 1986 ; 74 : 3939-403.
- 179.- Cummings JL, Miller B, Hill MA, Neshkes R. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 1987 ; 44 : 389-93.
- 180.- Dian L, Cummings JL, Petry S, Hill MA. Personality changes in multi-infarct dementia. Psychosomatics 1990 ; 31 : 1-6.
- 181.- Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia : Review of an emerging concept. Arch Neurol 1984 ; 41 : 874-9.
- 182.- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. Ann Neurol 1980 ; 7 : 486-8.
- 183.- Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. Stroke 1983 ; 14 : 399-401.
- 184.- Del Ser T, Bermejo F, Portera A, Arredondo JM, Bouras C, Constantidinis J. Vascular dementia : A Clinicopathological study. J Neurol Sci 1990 ; 96 : 1-17.
- 185.- Liu CK, Miller BL, Cummings JL, Mehninger CM, Goldberg MA, Howng SL, Benson DF. A quantitative MRI study of vascular dementia. Neurology 1992 ; 42 : 138-43.
- 186.- Tatemichi T, Desmond DW, Paik M. Clinical determinant of dementia related to stroke. Ann Neurol 1993 ; 33 : 568-75.
- 187.- Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on MRI in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors.

- Stroke 1986 ; 17 : 1084-9.
- 188.- Kobari M, Meyer JS, Ichijo M. Leuko-araiosis, cerebral atrophy and cerebral perfussion in normal aging. Arch Neurol 1990 ; 47 : 161-5.
- 189.- Gupta S, Naheedy M, Young JC. Periventricular white matter changes and dementia : Clinical, neuropsychological, radiological and pathological correlation. Arch Neurol 1988 ; 45 : 637-41.
- 190.- Kertesz A, Black SE, Tokar G, BenkeT, Carr T, Nicholson L. Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging : 'Rims, caps and unidentified bright objects'. Arch Neurol 1988 ; 45 : 404-8.
- 191.- Junque C, Pujol J, Vendrell P. Leukoaraiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. Arch Neurol 1990 ; 47 : 151-6.
- 192.- Kertesz A, Polk M, Carr T. Cognition and white matter changes on magnetic resonance imaging in dementia. Arch Neurol 1990 ; 47 : 387-91.
- 193.- Muñoz DG. The pathologic basis of multi-infarct dementia. Alz Dis Asso Dis 1991 ; 51 : 77-90.
- 194.- Pappata S, Mazoyer B, Tran DS. Effects of capsular or thalamic stroke on metabolism in the cortex and cerebellum : a positron tomography study. Stroke 1990 ; 21 : 519-20.
- 195.- Arab A. Plaques séniles et artériosclerose cérébral. Absence de rapports de dépendance entre les deux processus. Étude statistique. Rev Neurol 1954 ; 91 : 22-36.
- 196.- Bermejo FP, Del Ser T. Vascular dementia : Clinicopathological correlations. New Issues Neuroscienc 1992 ; 4 : 178-82.
- 197.- Alafuzoff I, Iqbal K, Friden H, Adolfsson R, Winblad B. Histopathological criteria for progressive dementia disorders : Clinical-pathological correlation and classification by multivariate data analysis. Acta Neuropathol (Berl) 1987 ; 74 : 209-25.

- 198.- Galasko D, Hansen LA, Katzman R. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. Arch Neurol 1994 ; 51 : 888-95.
- 199.- Muñoz DG, Hastak SM, Harper B. Pathological correlates of increased signals of centrum ovale on magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1993 ; 50 : 492-7.
- 200.- Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch Gerichtlich Medizin 1907 ; 64:146-148.
- 201.- Whitehouse PJ. Geriatric Neurology. Neurology 1991 ; 41(8): 1169-70.
- 202.- Berg L, McKeel DW, Miller JP, Baty J, Morris JC. Neuropathological indexes of Alzheimer's disease in demented years and older. Archives of Neurology 1993 ; 50: 349-58.
- 203.- Giannakopoulos P, Hof PR, Surini M, Michel JP, Bouras C. Quantitative immunohistochemical analysis of the distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of nonagenarians and centenarians. Acta Neuropathol 1993 ; 85:602-10.
- 204.- Crystal HA, Dickson DW, Sliwinski MJ. Pathological markers associated with normal aging and dementia in the elderly. Ann Neurol 1993 ; 4:566-73.
- 205.- Rowan MJ. Recent research on the causes of Alzheimer's disease. Proc Nutr Soc 1993 ; 255-262.
- 206.- Conneally PM. Aging genes and disease of the aging nervous system. Adv Neurol 1991 ; 56:233-236.
- 207.- Mendez MF, Underwood JL, Zander BA, Matri AR, Sung JH, Frey WH. Risk factors in Alzheimer's disease: A clinicopathologic study. Neurology 1992 ; 42:770-5.
- 208.- McGeer PL, Akiyama H, Itagaki S, McGeer EG. Immune System response in Alzheimer's disease. J Neurol Sci 1989 ; 16: 516-527.

- 209.- Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 1992 ; 258:668-71.
- 210.- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ. Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993 ; 261:921-3.
- 211.- Ignatius MJ, Shooter EM, Pitas RE. ApoE receptor. *Science* 1987 ; 236:1:959-62.
- 212.- Hertz L. Is Alzheimer's disease an anterograde degeneration originating in brainstem and disrupting metabolic and functional interactions between neurons and glial cells?. *Brain Res Rev* 1989 ; 14:335-353.
- 213.- Nalbantoglu J, Lacoste-Royal G, Gauvreau D. Genetic factors in Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* 1990 ; 38:564-568.
- 214.- Mattson MP, Cheng B, Davis D, Bryant K, Lieberbur F. Beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 1992 ; 12:376-389.
- 215.- Larson T, Sjögren T, Jacobson G. Senile dementia: A clinical sociomedical and genetic study. *Acta Psychiatr Scand* 1963 ; 39: 1-129.
- 216.- Murphy M. The molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: Clinical prospects. *Lancet*. 340:1512-1515 (1992).
- 217.- Murrell J, Farlow M, Bernardino G, Benson MD. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 1991 ; 254:97-9.
- 218.- Marx J. Alzheimer's pathology begins to yield its secrets. *Science* 1993 ; 259:457-458.
- 219.- Ritchie K, Touchon J. Heterogeneity in Senile dementia of the Alzheimer Type:

- Individual Differences, progressive deterioration or Clinical Sub-Types?. *J Clin Epidemiol* 1992 ; 45 : 1391-8.
- 220.- Scheltens P, Vermersch D, Leys D. Hétérogénéité de la maladie D'Alzheimer. *Rev Neurol (Paris)* 1992 ; 149(1):14-25.
- 221.- Forstl H, Bums A, Levy R. Neurological signs in Alzheimer's disease. Results of a prospectived clinical and neuropathological study. *Arch Neurol* 1992 ; 49: 1038-1042.
- 222.- Starkestein S, Sabe L, Vazquez S, Teson A, Petracca G, Cheminenski E, Di Lorenzo G, Leiguarda R. Neuropsychological, Psychiatric and Cerebral Blood Flow Finding's in Vascular Dementia and Alzheimer's disease. AAN Annual Meeting, March 1996.
- 223.- Kennedy AM, Newman S, McCaddon A. Familiar Alzheimer's disease. *Brain* 1993 ; 116:309-24.
- 224.- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 225.- Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias in a population survey. *Arch Neurol* 1992 ; 49:927-932.
- 226.- Jobst KA, Smith AD, Szatmari M. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992 ; 340:1179-1183.
- 227.- Scheltens P, Leys D, Barkhof F. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in probable Alzheimer's disease and normal aging: Diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 ; 55:967-972.
- 228.- De Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, Smith G, Miller DC. Early marker for

- Alzheimer's disease: The atrophic hippocampus. *Lancet* 1989; II:672-673.
- 229.- Doraiswamy PM, McDonald WM, Patterson L. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: Normative data on axial MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1993 ; 14:141-143.
- 230.- Claus JJ, Van Harskamp F, Breteler MMB, Krening MD, De Koning I, Van der Cammeen TJM, Hofman A, Hasan D. The diagnostic value of SPECT with Tc 99m HMPAO in Alzheimer's disease: A population-based study. *Neurology* 1994 ; 44:454-461.
- 231.- Fukuyama H, Harada K, Yamauchi H. Coronal reconstruction images of glucose metabolism in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1991 ; 106:128-134.
- 232.- Wallin A, Blennow K, Gottfries CG. Biological markers in dementia. En: Diagnostic and therapeutic assessments in Alzheimer's disease. Gottfries CG, Levy R, Clincke G, Tritsmans L, (Eds.). Wrightson Biomedical Publishing, Petersfield, 1991 :139-146.
- 233.- Cai XD, Golden TE, Younki SG. Release of excess amyloid beta protein from a mutant amyloid beta protein precursor. *Science* 1993 ; 259: 514-516.
- 234.- Citron M, Oltesdorf T, Haass C. The Beta amyloid neural production. *Nature* 1993 ; 360:672-674.
- 235.- Fischer P, Jellinger K, Gatterer G, Danielczyk W. Prospective neuropathological validation of Hachinski's Ischaemic Score in dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991 ; 54 : 580-3.
- 236.- Bowler JV, Eliasziw M, Steenhuis R, Muñoz DG, Fry R, Merskey H, Hachinshi VC. Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Arch Neurol* 1997 ; 54 : 697-703.
- 237.- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the

- diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology* 1992 ; 42 : 437-80.
- 238.- Snowden DA, Greine LH, Mortimer JA. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997 ; 277 : 813-817.
- 239.- Corey-Bloom J, Galasko D, Hofstetter CR, Jackson JE, Thal LJ. Clinical features distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993 ; 41 : 31-7.
- 240.- Kurita K, Blass JP, Nolan KA, Black RS, Thaler RT. Relationship between cognitive status and behavioral symptoms in Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993 ; 41 : 732-6.
- 241.- Marsden CD. Assessment of dementia. En: Fredericks JAM. (Ed.). *Handbook of clinical Neurology, Vol. 2. Neurobehavioral disorders*. Elsevier Science Publisher. Amsterdam, 1985.
- 242.- Slaby AE, Wyatt RJ. *Dementia in the presenium*. Charles C. Thomas. Springfield III, 1974.
- 243.- Mayeux R, Stem Y, Rosen J, Berson DF. Is "subcortical dementia" a recognizable clinical entity? *Ann Neurol* 1983 ; 14:278-283.
- 244.- Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia : A systematic study of the usefulness of the American Academy of Neuology's Practice Parameters. *Neurology* 1997 ; 49 : 925-35.
- 245.- Todorov AB, Go RCP, Constantidinis J. Specificity of the clinical diagnosis in dementia. *J Neurol Sci* 1975 ; 26:81-98.
- 246.- Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Jr, C, Herrmann FR, Mulligan R, Michel

- JP, Bouras C. Sensitivity and Specificity of newly propose clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997 ; 49 : 690-694.
- 247.- Macadell Frakesburg WR. The diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1993 ; 117:129-131.
- 248.- Kukull WA, Larson EB, Reifler BV. The validity of three clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990 ; 40:1364-9.
- 249.- Ron MA, Toone BK, Garralda ME, Lishman WA. Diagnostic accuracy in presenil dementia. *Br J Psychiatry* 1979 ;. 134:161-167.
- 250.- Constantinidis J. Is Alzheimer's disease a major from of senile dementia? Clinical, anatomical an genetic data. En: *Alzheimer's disease: Senile dementia and related disorders*. Katzman Larson R, Terry RD, Bick KL. (Eds.) Raven Press, New York 1978 ;15-25.
- 251.- Tatemichi TK, Sacktor N, Mayeux R. Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative diseases and metabolic disorders. En: *Alzheimer s disease*. Terry RD, Kakman R, Bick KL. (Eds.). Raven Press, New York 1994 ; 123-166.
- 252.- CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. 10^a Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Organización Mundial de la Salud, 1993. Edición española : López Ibor JJ. Madrid. Meditor 1993.
- 253.- Fisher P, Gatterer G, Marterer A. Course characteristics in the differentiation of dementia of the Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1990 ;81:551-553.
- 254.- Zubenko, G.S. Progression of illness in the differential diagnosis of primary dementia. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147:435-438.
- 255.- Waldton S. Clinical observations of impaired cranial nerve function in senile

- dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1974 ; 50:539-547.
- 256.- Molloy DW, Clarnette RM, Mellroy WE. Clinical significance of primitive reflexes in Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 52:1160-3.
- 257.- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsa PK, Gustafson L, Brun A, Fischer P, Erkinjuntti T, Rosen W, Paik MC, Tatemichi TK. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997 ; 49 : 1096-1105.
- 258.- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141:135-6.
- 259.- Chui HC. Dementia : A review emphasizing clinicopathological correlation and brain-behavior relationships. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 806-14.
- 260.- Lynn JG, Levine JN, Hewson WH. Psychologic tests for the clinical evaluation of late "diffuse organic", "neurotic", and "normal" reactions after closed head injury. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis* 1945. 24:326-328.
- 261.- Hinton J, Withers E. The usefulness of the clinical tests of the sensorium. *Br J Psychiatry* 1971 ; 119:9-18.
- 262.- Wells JC, Keyl PM, Clase GA. Discriminant validity of a reduced set of Mini Mental State Examination items for dementia and Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 1992 ; 86:23-31.
- 263.- Fillenbaum GG, Hughes DC, Heyman A. Relationship of health and demographic characteristics of Mini Mental State examination score among community residents. *Psychol Med* 1988 ; 18:719-726.
- 264.- Berbel A, Bermejo-Pareja F, Pondal M, Morales JM, Gabriel R, Vega S, Del Ser T, y grupo de Estudio NEDICES. Importancia diagnóstica de una versión ampliada del

- Test de Folstein (Mini-Mental State Exam) en español para el screening de demencia. *Neurología* 1999 ; 14 (5) : 252.
- 265- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measure of dementia and change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiat* 1968 ; 114:797- 811.
- 266.- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ. The Global Deterioration Rating Scale: An instrument on the assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiat* 1982 ; 139:1136-1139.
- 267.- Morris JC, Heyman A, Mohs R. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). *Neurology* 1989 ; 39: 1159-65.
- 268.- Roth M, Tym E, Mountjoy CQ. CAMDEX: A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatr* 1986 ; 149:698-709.
- 269.- Copeland JRM, Kelleher MJ, Kellett JM. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnostic and mental state in the elderly: The Geriatric Mental State Schedule. I: Development and reliability. *Psychol Med* 1976 ; 6:439-444.
- 270.- López-Pousa S, Llinás J, Amiel JJ. CAMDEX. Una nueva entrevista psicogeriatrica. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1990 ; 18:290-295.
- 271.- Blessed G, Black SE, Butler Y. The diagnosis of dementia in the elderly. A comparasion of CAMCOG (the cognitive section of CAMDEX), the AGECAT program, DSM-III, the Mini Mental State Examination and some short rating scale. *Br J Psychiatry* 1991 ; 159:193-198.
- 272.- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosug Psychiatr* 1960 ; 23:361-366.

- 273.- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL. Development and validation of a geriatric depression rating scale. A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983 ; 17(1): 37-49.
- 274.- Protocolo de Estudio Multicéntrico de casos incidentes de demencia. SEN. Grupo de Estudios de Demencias, FIS, 1992.
- 275.- Malatino LS, Bellofiore S, Costa MP, Lo Manto G, Finocchiaro F, Di Maria GU. Cerebral Blood Flow velocity after hyperventilation-induced Vasoconstriction in Hypertensive Patients. *Stroke* 1992; 23: 1728-1732.
- 276.- Ferris EB, Engel GL, Stevens CD, Webb J. The relation of the maximum time of breath holding to the oxygen and carbon dioxide tensions of arterial blood with a note on its clinical and physiological significance. *J Clin Invest* 1946; 25: 734-743.
- 277.- Fowler WS. Breaking point of breath holding. *J Appl Physiol* 1954; 6: 539-545.
- 278.- Martí Vilalta JL, Matias Guiu J, Arboix A, Vázquez J. Enfermedades vasculares. En Acarín N, Alvarez J, Peres J (Eds.): *Glosario de Neurología*. Sociedad Española de Neurología, 1989; 145-157.
- 279.- Lui CK, Miller BL, Cummings JL, Mehninger CM, Goldberg MA, Howng SL, Benson DF. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992 ; 42 : 138-43.
- 280.- Van Swieten JC, Van den Hout JHW, Van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JHJ, Van Gijn J. Periventricular lesions in white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. *Brain* 1991 ; 114 : 761-74.
- 281.- Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis ChA, Enright PL, O'Leary D, Fried L, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996 ; 27 :

1274-82.

282.- Pantoni L, García JH. Pathogenesis of leukoaraiosis. A review. *Stroke* 1997 ; 28 : 652-9.

283.- Resek DL, Morris JC, Fulling KH, Gado MH. Periventricular white matter lucences in senile dementia of the Alzheimer type and in normal aging. *Neurology* 1987 ; 37 : 1365-8.

284.- Van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, Van Gijn J. Grading white matter lesion on CT and MRI : a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990 ; 53 : 1080-3.

285.- Barraquer Bordas LI, Codina Puiggros A, Peres Serra J, Calopa M, Ferrer X, Feijóo de Freixo M, Vilalta J, Llinás J, Zarranz JJ. Semiología. En Acarín N, Alvarez J, Peres J (Eds.): *Glosario de Neurología*. Sociedad Española de Neurología, 1989; 1-78.

286.- Pirttilä T, Järvenpää R, Dastidar P, Frey H. Brain atrophy in neurodegenerative diseases. *Acta Radiol* 1993 ; 34 (3) : 296-302.

287.- Turkheimer E, Munro C, Hubler DW, Paver SW, A Yeo R, Bigler ED. Quantifying cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984 ; 47 : 1314-18.

288.- López-Pousa S, Frank A, Del Ser T, Díez Tejedor E. Demencia Vascular. En : Alvarez J, Castillo J, Díez-Tejedor E. (Eds.) *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos en Patología Cerebrovascular*. Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares. S.E.N.1999.

